



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022034729

Datum 9 september 2022  
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel brexucabtagene autoleucel (Tecartus®)

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. J.M. van der Waal  
T +31 (0)6 120 017 28

**Onze referentie**

2022034729

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van brexucabtagene autoleucel (brexu-cel, Tecartus®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (r/r MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer). Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van brexu-cel in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

Het Zorginstituut adviseert u om brexu-cel niet op te nemen in het basispakket.

Wij lichten hieronder onze bevindingen en eindconclusie nader toe.

**Algemeen**

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin, als vanuit maatschappelijk draagvlak en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut heeft brexu-cel beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut is hierin geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

**Integrale weging pakketcriteria**

*Stand van de wetenschap en praktijk*

De effectiviteit en veiligheid van brexu-cel bij volwassen patiënten met r/r MCL is onderzocht in een enkelarmige, open-label fase 2 studie (ZUMA-2). Voor het

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>2</sup> Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

bepalen van een verschil in algehele overleving is een (gewogen) indirecte vergelijking gemaakt tussen ZUMA-2 en een retrospectief extern controlecohort (SCHOLAR-2).

Behandeling met brexu-cel resulteerde in een klinisch relevante verlenging van de algehele overleving (minstens 39 maanden versus 16 maanden op de vergelijkende behandeling). Of de kwaliteit van leven verbetert na behandeling met brexu-cel t.o.v. de vergelijkende behandeling is niet te beoordelen vanwege het ontbreken van gegevens.

Er is onzekerheid over het behandelingseffect op de algehele overleving vanwege het gebrek aan direct vergelijkend bewijs en het lage aantal geïnccludeerde patiënten. Gezien de grootte van het effect is het echter onwaarschijnlijk dat brexu-cel in de praktijk niet superieur is ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

Daarnaast speelt de setting een belangrijke rol bij de beoordeling: er is sprake van een agressief ziektebeloop en patiënten hebben vrijwel geen effectieve behandelopties meer (grote *unmet medical need*). Tenslotte is beter bewijs in de vorm van een gerandomiseerde studie moeilijk uitvoerbaar vanwege de zeldzaamheid van de indicatie en het gebrek aan effectieve behandelopties waar patiënten naar gerandomiseerd kunnen worden.

Behandeling met brexu-cel gaat frequent gepaard met ernstige bijwerkingen. Gezien de behandelbaarheid hiervan, het instellen van risicobeperkende maatregelen vindt het Zorginstituut de ongunstige effecten van brexu-cel acceptabel in relatie tot de ernst van de ziekte (levensbedreigend) en het effect dat met de behandeling wordt bereikt.

Brexu-cel voldoet bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (r/r MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer), aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

#### *Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat in dat 33 patiënten per jaar met brexu-cel voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De kosten van een eenmalige toediening van brexu-cel bedragen €360.000. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €391.115,67 (deze kosten zijn inclusief behandeling met conditioneringschemotherapie, overbruggingschemotherapie, behandeling bijwerkingen en mogelijke herbehandeling).

Dit resulteert in een kostenbeslag tussen de € 10,6 en €11,4 miljoen in het derde jaar. Er bestaat hier onzekerheid over het aantal patiënten met r/r MCL dat daadwerkelijk met brexu-cel behandeld zal worden.

#### *Farmaco-economische analyse*

De kosteneffectiviteitsanalyse die de fabrikant heeft aangeleverd is, ondanks het feit dat de fabrikant de mogelijkheid heeft gekregen dit te herstellen, van onvoldoende kwaliteit.

Het Zorginstituut oordeelt dat de methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse op verschillende punten niet aansluit op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties), dat er sprake is van bias in de aannames en een gebrek aan bewijs om de aannames te onderbouwen die zijn gedaan in de farmaco-economische analyse. Het kosteneffectiviteitsmodel gaat uit van genezing. Het Zorginstituut oordeelt echter dat er met de data waarop het kosteneffectiviteitsmodel is

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
9 september 2022

**Onze referentie**  
2022034729

gebaseerd (mediane follow-up van 26 maanden) geen genezing geclaimd kan worden. Juiste implementatie van nieuwe data met een langere vervolgduur (mediane follow-up van 35,6 maanden) in het model en het dossier is noodzakelijk voor de beoordeling, maar is niet uitgevoerd door de fabrikant. Het Zorginstituut kan hierdoor geen methodologisch betrouwbare schatting van de kosteneffectiviteit geven, en kan u niet meegeven welke prijsreductie noodzakelijk is om in de buurt te komen van een acceptabele kosteneffectiviteit.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
9 september 2022


**Onze referentie**  
2022034729

Hiermee kan het Zorginstituut helaas geen advies geven ten behoeve van een eventuele prijsonderhandeling door u. Dit is voor u en voor het Zorginstituut essentieel, omdat vergoeding van brexu-cel tegen de huidige vraagprijs van de fabrikant leidt tot een hoge, maatschappelijk niet te verantwoorden budgetimpact.

### **Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u daarom om brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) voor de genoemde indicatie niet op te nemen in het basispakket. Het Zorginstituut realiseert zich dat de uitkomst van de beoordeling door het Zorginstituut voor patiënten en behandelaren teleurstellend is. Het Zorginstituut nodigt de fabrikant dan ook uit om de farmaco-economische analyse aan te passen en beter te onderbouwen.

Hoogachtend,

  
Sjaak Wijna  
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport  
brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij de  
behandeling van recidiverend of refractair  
mantelcellymfoom

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 16 augustus 2022  
Status Definitief

## Colofon

|                |   |
|----------------|---|
| Zaaknummer     | 2021032228  |
| Volgnummer     | 2022020362  |
| Contactpersoon | mevr. dr. J.M. van der Waal, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG)<br>AWaal@zinl.nl |
| Auteur(s)      | mevr. dr. F. Diemer   |
| Afdeling       | Sector Zorg, afdeling Pakket  |



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

|    |          |   |
|----|----------|---|
| 5  | <b>1</b> | <b>Inleiding 9</b>  |
|    | 1.1      | Aanleiding 9  |
|    | 1.2      | Achtergronden 10  |
|    | <b>2</b> | <b>Methode systematisch literatuuronderzoek 15</b>                  |
|    | 2.1      | Vraagstelling 15  |
| 10 | 2.2      | Zoekstrategie 16  |
|    | 2.3      | Selectiecriteria 16   |
|    | <b>3</b> | <b>Resultaten 17</b>  |
|    | 3.1      | Resultaten literatuursearch 17                                      |
|    | 3.2      | Kenmerken geïncludeerde studies 17                                  |
| 15 | 3.3      | Gunstige effecten interventie 20                                    |
|    | 3.4      | Ongunstige effecten 23  |
|    | 3.5      | Ervaring 25   |
|    | 3.6      | Toepasbaarheid 26   |
|    | 3.7      | Gebruiksgemak 27  |
| 20 | <b>4</b> | <b>Eindbeoordeling 29</b>   |
|    | 4.1      | Bespreking relevante aspecten 29                                    |
|    | 4.2      | Eindconclusie 30  |
|    |          | <b>Bijlage 1: Zoekstrategie 31</b>                                  |
|    |          | <b>Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 33</b>                |
| 25 |          | <b>Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 34</b> |
|    |          | <b>Bijlage 4: Baseline tabel 35</b>                                 |
|    |          | <b>Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 36</b>                     |
|    |          | <b>Bijlage 7: GRADE evidence profiel 38</b>                         |
|    |          | <b>Literatuur 41</b>  |
| 30 |          |   |





## Afkortingen

| <b>Afkorting</b> | <b>Omschrijving</b>   |
|------------------|---|
| BI               | Betrouwbaarheidsinterval  |
| BTK-remmer       | Brutons-tyrosinekinaseremmer  |
| CAR              | Chimere antigeenreceptor  |
| CHMP             | Committee for Medicinal Products for Human Use                                |
| CRS              | Cytokinine-release-syndroom   |
| CZS              | Centraal zenuwstelsel   |
| DLBCL            | Diffuus grootcellig B-celymfoom   |
| EMA              | European Medicine Agency  |
| EPAR             | European public assessment reports  |
| FU               | Follow up   |
| GRADE            | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation             |
| HR               | Hazard ratio  |
| IEC              | Immuun effector cel   |
| IKNL             | Integraal Kankercentrum Nederland   |
| IPW              | Inverse probability weighting   |
| ITT              | Intention-to-treat  |
| MCID             | Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference) |
| MCL              | Mantelcelymfoom   |
| MIPI             | Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index                           |
| mITT             | Modified intention-to-treat   |
| OS               | Algehele overleving   |
| PFS              | Progressievrije overleving  |
| PMBCL            | Primair mediastinaal grootcellig B-celymfoom                                  |
| PRIME            | PRiority Medicines scheme of EMA  |
| RCT              | Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek   |
| RR               | Relatieve risico (risk ratio)   |
| SAE              | Ernstig ongunstig effect  |
| SCT              | Stamceltransplantatie   |
| SMD              | Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)         |
| SmPC             | Samenvatting van de productkenmerken  |
| VAS              | Visual analogue scale   |



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (r/r MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer). Brexucabtagene autoleucel (hierna: brexu-cel) is daarbij indirect vergeleken met chemo-/chemo-immunotherapie op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit en veiligheid van brexu-cel zijn onderzocht in een enkelarmige, open-label fase 2 studie (ZUMA-2) bij 74 volwassen patiënten met r/r MCL. Voor het bepalen van een verschil in overlevingsduur (OS) is een (gewogen) indirecte vergelijking gemaakt tussen ZUMA-2 en een retrospectief extern controlecohort (n=59; SCHOLAR-2). Behandeling met brexu-cel resulteerde in een klinisch relevante verlenging van de OS (minstens 39 maanden versus 16 maanden op de vergelijkende behandeling; HR 0,41 [95% BI 0,24 – 0,71]). Of de kwaliteit van leven verbetert na behandeling met brexu-cel t.o.v. de vergelijkende behandeling is niet te beoordelen vanwege het ontbreken van gegevens. Behandeling met brexu-cel ging gepaard met veel ernstige bijwerkingen (cytokinine-release syndroom [CRS], neurotoxiciteit). Alle CRS symptomen en de meeste neurologische voorvallen waren reversibel. Vier patiënten hadden ten tijde van de data cutoff nog last van hun neurologische bijwerking.

Er is onzekerheid over het behandelingseffect vanwege het gebrek aan direct vergelijkend bewijs en het lage aantal geïnccludeerde patiënten. Aan de andere kant zijn waarschijnlijk relatief fitte patiënten geïnccludeerd in het SCHOLAR-2 cohort, omdat patiënten een minimale follow-up duur van 12 maanden moesten hebben (de literatuur beschrijft een mediane OS na falen op ibrutinib van 2,9 tot 5,8 maanden). Dit zou resulteren in een conservatieve schatting van het behandelingseffect. Gezien de grootte van het effect is het onwaarschijnlijk dat brexu-cel in de praktijk *niet* superieur is ten opzichte van de vergelijkende behandeling. De setting speelt hierin een belangrijke rol: er is sprake van een agressief ziektebeloop en patiënten hebben vrijwel geen effectieve behandelopties meer (grote *unmet medical need*). Tenslotte is beter bewijs in de vorm van een gerandomiseerde studie moeilijk uitvoerbaar vanwege de zeldzaamheid van de indicatie en het gebrek aan effectieve behandelopties waar patiënten naar gerandomiseerd kunnen worden.

Gezien de behandelbaarheid van de ongunstige effecten van brexu-cel, het instellen van risicobeperkende maatregelen en de ernst van de ziekte (levensbedreigend) vindt het Zorginstituut de ongunstige effecten van brexu-cel tevens acceptabel.

Verder is de ervaring met brexu-cel beperkt. De toepasbaarheid in de geïndiceerde populatie is acceptabel. Het gebruiksgemak van brexu-cel is beperkt gezien het intensieve voor- en nabehandeltraject.

Brexucabtagene autoleucel bij r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 15 augustus 2022.*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij recidiverend of refractair MCL) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

*Stofnaam brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) 0,4 – 2 x 10<sup>8</sup> cellen, dispersie voor infusie*

*Geregistreerde indicatie:* Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer).

*Claim van de registratiehouder:* Tecartus® heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige behandelopties, zoals lenalidomide, bortezomib, temsirolimus, chlorambucil, fludarabine-gebaseerd regime of bendamustine in combinatie met rituximab.

*Doseringsadvies:* Tecartus® wordt gemaakt van autologe T-cellen van de patiënt met een target dosis van 2x10<sup>6</sup> chimere antigeenreceptor (CAR) T cellen/kg lichaamsgewicht (met een maximum van 2x10<sup>8</sup>) en na lymfodepletie-chemotherapie intraveneus toegediend bij de patiënt.

*Samenstelling:* Elke patiëntspecifieke enkele infuuszak bevat een dispersie van anti-CD19 CAR T cellen in ongeveer 68 ml voor een doeldosis van 2 x 10<sup>6</sup> anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T cellen/kg lichaamsgewicht (spreiding: 1 x 10<sup>6</sup> – 2 x 10<sup>6</sup> cellen/kg), met een maximum van 2 x 10<sup>8</sup> anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T cellen.

*Werkingsmechanisme:* Tecartus®, een CD19-gerichte immunotherapie met gemodificeerde autologe T cellen, bindt aan kankercellen die CD19 tot expressie brengen en normale B-cellen, hetgeen uiteindelijk leidt tot het elimineren van cellen die CD19 tot expressie brengen.

Om Tecartus® te produceren worden de eigen T-cellen van de patiënt onttrokken via leukaferese. Vervolgens worden deze cellen ex vivo getransduceerd met een anti-CD19 CAR-transgenbevattende  $\gamma$ -retrovirale vector. Deze getransduceerde T-cellen worden enkele dagen in aanwezigheid van interleukine (IL)-2 geëxpandeerd, gewassen en gecryopreserveerd om het anti-CD19 CAR T-cel product te doen toenemen in aantal cellen. Daarna kunnen deze eigen (autologe) CAR T-cellen teruggeplaatst worden in de patiënt via intraveneuze infusie. In de dagen voorafgaand aan de infusie worden patiënten behandeld met laag gedoseerde conditionerende chemotherapie met als doel het creëren van een gunstige omgeving voor de expansie en overleving van de CAR-T cellen middels het elimineren van regulatoire T-cellen en het stimuleren van de proliferatie van de CAR-T cellen via een verhoging in de pro-survival/proliferatie cytokinen.

*Bijzonderheden:* Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft Tecartus® aangewezen als weesgeneesmiddel voor de behandeling van patiënten met MCL. Een PRiority Medicines scheme of EMA (PRIME) geneesmiddelstatus is toegekend op 31 mei 2018 vanwege de *unmet medical need* bij patiënten met r/r MCL. Een

voorwaardelijke vergunning (*conditional marketing authorisation*) voor het in de handel brengen is verleend door de Europese Commissie op 14 december 2020. Aanvullend bewijs over de langetermijn effecten van het geneesmiddel wordt afgewacht. Het EMA zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig de Summary of Product Characteristics (SmPC) aanpassen. Momenteel loopt de ZUMA-3 studie bij volwassen patiënten met r/r acute lymfatische leukemie. Een mogelijke Europese goedkeuring voor deze nieuwe indicatie wordt eind van het 3e kwartaal 2022 verwacht.

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Mantelcellymfoom (MCL) is een vorm van lymfeklierkanker en behoort tot de groep van de non-Hodgkin lymfomen. Non-Hodgkin lymfomen bestaan uit een heterogene groep van hematologische tumoren die vooral ontstaan in B-cellen (en in mindere mate in T cellen en natural killer-cellen). MCL ontstaat wanneer B-cellen in de buitenste rand van het lymfeklierfollikel (de mantelzone) maligne transformeren. De getransformeerde B-cellen groeien door in een ongecontroleerde manier, resulterend in een accumulatie van lymfoomcellen. Deze MCL-cellen kunnen zich vervolgens verspreiden via het lymfestelsel en het bloed naar andere lymfeklieren of weefsels, zoals het beenmerg, de milt en het gastro-intestinale stelsel. <sup>[1, 2]</sup>

### 1.2.2 Symptomen en ernst

MCL presenteert zich meestal als een nodale ziekte (vergrootte lymfeklieren) met splenomegalie (vergrootte milt) en beenmergbetrokkenheid. Daarnaast kan er sprake zijn van extranodale betrokkenheid, bijvoorbeeld in het gastro-intestinale stelsel. Een klein deel van de patiënten heeft geen nodale ziekte, maar alleen splenomegalie met beenmerg- en bloedbetrokkenheid. Ook kan er sprake zijn van een indolent verlopend MCL. <sup>[1]</sup>

Stadium I MCL (vroeg ziekte) wordt gedefinieerd als de betrokkenheid van 1-2 lymfeklieren gelokaliseerd aan dezelfde kant van het diafragma. Patiënten worden echter vaak gediagnosticeerd met stadium II-IV MCL (gevorderde ziekte). Er is dan sprake van aangedane lymfeklieren aan beide zijden van het diafragma en/of extranodale betrokkenheid. <sup>[3]</sup>

De mate van proliferatie van de MCL-cellen (Ki-67 proliferatieve index) is een belangrijke prognostische factor. Daarnaast kan de Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) worden berekend om de prognose van de patiënt te categoriseren in laag, gemiddeld of hoog risico. Hierbij worden een viertal factoren betrokken: leeftijd, ECOG performance status, lactaat dehydrogenase in het bloed en het leukocytenaantal. De mediane algehele overleving (OS) (bij een mediane follow-up duur van 32 maanden) voor patiënten met een laag, gemiddeld en hoge MIPI score was respectievelijk niet bereikt, 51 maanden en 29 maanden. <sup>[4]</sup> Vergeleken met een klassieke morfologie zijn de blastoïde en pleiomorfe vorm geassocieerd met een agressiever ziektebeloop. Ook voor patiënten die een recidief hebben na een autologe stamceltransplantatie is de prognose somber. <sup>[3]</sup>

MCL kent over het algemeen een snel progressief verloop. Vrijwel alle patiënten zullen vroeg of laat refractair worden dan wel een recidief van de ziekte ontwikkelen na het falen van de behandeling met BTK-remmers (ibrutinib wordt vergoed in Nederland). Er is in dat geval geen sprake meer van een curatieve behandelintentie. De mediane OS wordt geschat op 6 tot 10 maanden na falen van een BTK-remmer.

[5-7]

### 1.2.3 Prevalentie en incidentie

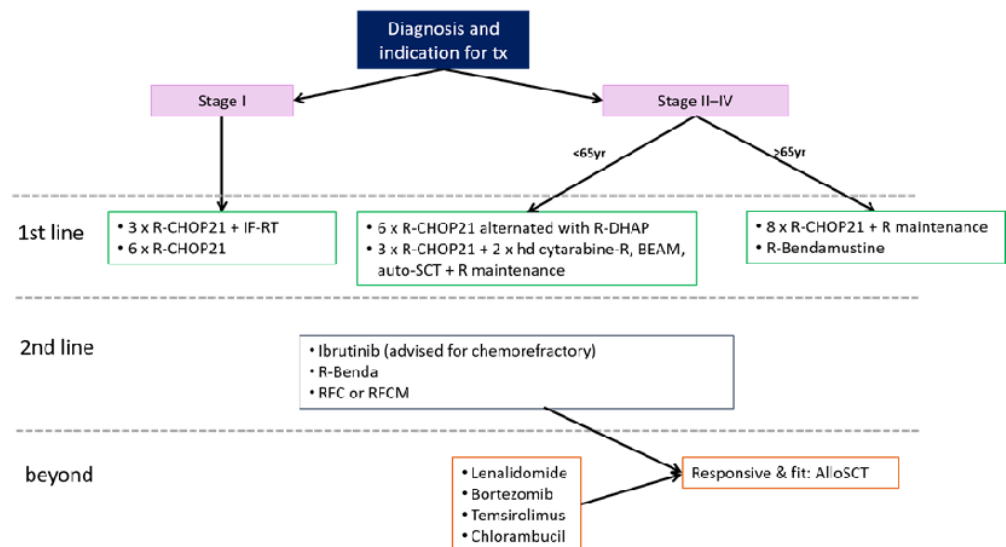
MCL is een zeldzame vorm van kanker en vormt ongeveer 5-7% van alle non-Hodgkin lymfomen. [3] Uit de voorlopige cijfers van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) blijkt dat er in 2021 344 patiënten de diagnose MCL hebben gekregen. [8] Belangrijk om hierbij te noemen is dat deze data gaan over MCL algemeen. Er is hier niet specifiek gekeken naar volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie waaronder een BTK-remmer. MCL komt vaker voor bij mannen (74%) dan bij vrouwen (26%). Bijna 70% van de MCL-patiënten is ouder dan 65 jaar. De mediane leeftijd op het moment van diagnose bedraagt 68 jaar. [9]

### 1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De geregistreerde indicatie van brexucabtagene autoleucel (hierna: brexu-cel) beschrijft een inzet na twee eerdere lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer (in Nederland is ibrutinib vergoed), bij patiënten met r/r MCL.

#### Nederlandse HOVON richtlijn Mantelcellymfoom (2017)

De standaardbehandeling van MCL staat beschreven in de richtlijn "Mantelcellymfoom" van de HOVON uit 2017 (Figuur 1). [10] In de tweede lijn kan er worden gekozen voor behandeling met ibrutinib (indien chemo-refractair) of een andere vorm van chemo-immunotherapie, eventueel bij een respons gevolgd door allogene stamceltransplantatie voor fitte patiënten (allo-SCT). Voor de derde lijn en later wordt er geen specifiek behandeladvies gegeven in de richtlijn. Mogelijke behandelopties die in de richtlijn worden genoemd zijn: R-CHOP (indien niet eerder gegeven), cytarabine (bijvoorbeeld R-DHAP), lenalidomide, bortezomib (off-label), temsirolimus of chloorambucil (voor frail patiënten; off-label). In de praktijk zal de arts per patiënt een keuze maken op basis van fitheid, respons op eerdere therapieën en contra-indicaties.



**Figuur 1.** Huidige behandelstandaard van MCL door de HOVON (bron figuur: FT-dossier registratiehouder).

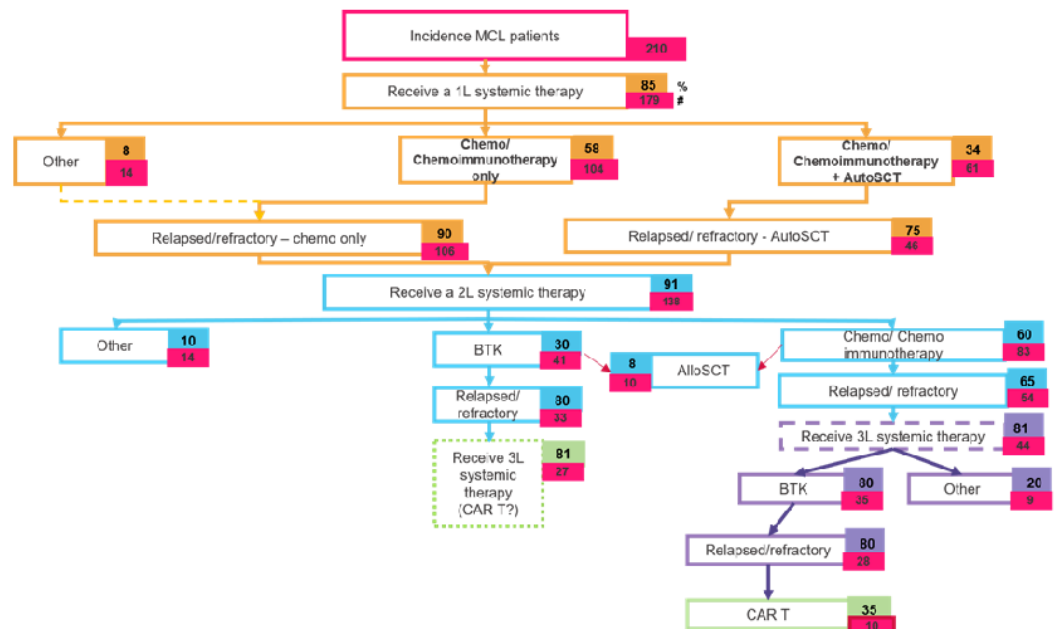
Omdat de richtlijn gepubliceerd is in 2017 en wellicht verouderd is, is aan de beroepsgroep gevraagd welke behandelingen op dit moment aan patiënten met r/r

MCL worden gegeven na falen op ibrutinib. Zij gaven aan dat de behandeling van patiënten die een relapse hebben of refractair zijn op ibrutinib niet eenduidig vastgelegd is en afhangt van de conditie (fitheid), eerdere lijnen therapie en de wens van patiënt (doel van de behandeling als vastgesteld met behandelaar). Vaak wordt een (palliatief) behandeltraject ingezet met bijvoorbeeld lenalidomide (met of zonder rituximab) of palliatieve combinatiechemotherapie dan wel symptoombestrijding met steroïden of radiotherapie. Tevens wordt getracht, indien de conditie het toelaat en de wens van patiënt en dokter, om te zoeken naar studiebehandelingen.

Validatie Nederlandse klinische experts

De registratiehouder heeft drie Nederlandse experts van de HOVON lymfoomwerkgroep geconsulteerd omtrent de verwachte plaatsbepaling van brexucel in Nederland. Zoals weergegeven in Figuur 2 zien de experts een plek als derdelijnsbehandeling (waarbij als tweedelijnsbehandeling ibrutinib is gegeven) of als vierdelijnsbehandeling (waarbij als tweedelijnsbehandeling chemo-/chemo-immunotherapie is gegeven en als derdelijnsbehandeling ibrutinib). Er wordt geen uitspraak gedaan over welke type behandelingen er onder de chemo-/chemo-immunotherapie vallen.

Alleen fitte patiënten kunnen in aanmerking komen voor CAR-T therapie met brexucel. De tumorboard immuun effector cel (IEC) werkgroep gaat zeer waarschijnlijk in en exclusiecriteria formuleren voor de selectie van patiënten met de gewenste fitheid voor behandeling met brexu-cel. Dit is ook gedaan voor axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) bij r/r diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) of primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL). [11]



**Figuur 2.** Voorgestelde plaats voor brexu-cel (groene kaders) door Nederlandse klinische experts met bijbehorende patiëntenaantallen (roze vlakken).

Real-world data uit Nederland

De registratiehouder heeft bij het IKNL aanvullende analyses opgevraagd over Nederlandse patiënten en de behandelingen die zij kregen na het falen op ibrutinib. [12] In de periode 2015-2018 waren er 134 patiënten met MCL die behandeld werden met ibrutinib, waarvan er slechts 33 patiënten na falen op behandeling met ibrutinib



een volgende behandeling ontvingen in de periode van 4 jaar. De baselinekarakteristieken van deze 33 Nederlandse patiënten staan weergegeven in Tabel 1. In deze patiëntengroep zitten ook minder fitte patiënten met een ECOG-status van 2 (n=5). De meeste patiënten kregen een behandeling met lenalidomide voorgeschreven of een vorm van chemo-immunotherapie, na falen op ibrutinib (Tabel 2). De mediane progressievrije overleving (PFS) was 2,4 maanden en de mediane OS was 4,1 maanden voor deze Nederlandse patiënten.

#### Vergelijkende behandeling

Brexu-cel is geïndiceerd voor patiënten die eerder een BTK-remmer (in Nederland wordt alleen ibrutinib vergoed) hebben ontvangen. Voor deze specifieke groep patiënten is er geen sprake meer van een standaardbehandeling. De behandeling is een vorm van chemo-/chemo-immunotherapie. De keuze voor een bepaalde behandeling hangt af van o.a. de fitheid van de patiënt, de respons op eerdere therapie en contra-indicaties. De vergelijkende behandeling kan derhalve verschillen per patiënt.

**Tabel 1.** Baseline karakteristieken van Nederlandse patiënten die een nieuwe behandeling ontvingen na falen op ibrutinib (bron: IKNL rapport <sup>[12]</sup>)

|   | N                | (%)  |
|---|------------------|------|
| <b>Total no. of patients</b>                      | <b>33</b>        |      |
| <b>Age at treatment</b>                           |                  |      |
| Median (IQR), years                               | 73 (67-79)       |      |
| <70 years   | 11               | (33) |
| ≥70 years   | 22               | (67) |
| <b>Sex</b>  |                  |      |
| Male  | 22               | (67) |
| Female  | 11               | (33) |
| <b>ECOG performance score</b>                     |                  |      |
| 0   | 8                | (24) |
| 1   | 4                | (12) |
| 2   | 5                | (15) |
| 3   | 0                | -    |
| 4   | 0                | -    |
| Unknown   | 16               | (48) |
| <b>Time from initial diagnosis to ibrutinib</b>   |                  |      |
| Median (IQR), months                              | 31.5 (17.3-45.2) |      |
| <36 months  | 18               | (55) |
| ≥36 months  | 15               | (45) |
| <b>Median year of initial diagnosis</b>           |                  |      |
| Median (IQR), months                              | 2015 (2014-2016) |      |
| <b>Disease stage at treatment</b>                 |                  |      |
| I   | 1                | (3)  |
| II  | 3                | (9)  |
| III   | 9                | (27) |
| IV  | 14               | (42) |
| Unknown   | 6                | (18) |
| <b>Simplified MIPI</b>                            |                  |      |
| Low risk  | 4                | (12) |
| Intermediate risk                                 | 5                | (15) |
| High risk   | 20               | (61) |
| Unknown   | 4                | (12) |
| <b>Prior autologous stem cell transplantation</b> | 10               | (30) |
| <b>Prior lines of therapy</b>                     |                  |      |
| Median (range)                                    | 2 (2-3)          |      |
| 1   | 0                | -    |
| 2   | 19               | (58) |
| ≥3  | 14               | (42) |

**Tabel 2.** Behandelingen gebruikt in Nederland na falen op ibrutinib (bron: IKNL rapport <sup>[12]</sup>)

|                              | Age at treatment |        |           |        | Total     |        |
|------------------------------|------------------|--------|-----------|--------|-----------|--------|
|                              | <70 years        |        | ≥70 years |        | N         | (%)    |
| Treatment after ibrutinib    | N                | (%)    | N         | (%)    | N         | (%)    |
| <b>Total no. of patients</b> | <b>11</b>        |        | <b>22</b> |        | <b>33</b> |        |
| Lenalidomide                 | 3                | (27.3) | 10        | (45.5) | 13        | (39.4) |
| BR                           | 2                | (18.2) | 3         | (13.6) | 5         | (15.2) |
| R-CHOP21                     | 0                | -      | 1         | (4.5)  | 1         | (3.0)  |
| R-PECC                       | 0                | -      | 2         | (9.1)  | 2         | (6.1)  |
| BD                           | 1                | (9.1)  | 1         | (4.5)  | 2         | (6.1)  |
| Cytarabine                   | 2                | (18.2) | 0         | -      | 2         | (6.1)  |
| R-DHAP                       | 1                | (9.1)  | 0         | -      | 1         | (3.0)  |
| VRD                          | 1                | (9.1)  | 0         | -      | 1         | (3.0)  |
| Rd                           | 0                | -      | 1         | (4.5)  | 1         | (3.0)  |
| PECC                         | 0                | -      | 1         | (4.5)  | 1         | (3.0)  |
| Chl-P                        | 0                | -      | 1         | (4.5)  | 1         | (3.0)  |
| Cyclophosphamide             | 0                | -      | 1         | (4.5)  | 1         | (3.0)  |
| Treatment in trial           | 1                | (9.1)  | 1         | (4.5)  | 2         | (6.1)  |

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet brexu-cel (Tecartus®) bij recidiverend of refractair MCL aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Patiëntenpopulatie       | Volwassen fitte patiënten met r/r MCL<br>1. na twee lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer gegeven als tweedelijnsbehandeling;<br>2. na drie lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer gegeven als derdelijnsbehandeling   |
| Interventie              | Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®)   |
| Controle-interventie     | Gebruikelijke behandeling met chemo-/chemo-immunotherapie <sup>a</sup>  |
| Cruciale uitkomsten      | Overlevingsduur<br>Kwaliteit van leven<br>Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten  |
| Relevante follow-up duur | Minstens 12 maanden <sup>b</sup>  |
| Studiedesign             | Vanwege het zeldzame indicatiegebied en het gebrek aan een effectieve standaardbehandeling in de voorgestelde setting, is gerandomiseerd onderzoek moeilijk uitvoerbaar. Blinding tussen de gebruikelijke behandeling en brexu-cel is niet mogelijk, onder andere vanwege het voorbehandeltraject voor brexu-cel. |

<sup>a</sup> Na behandeling met een BTK-remmer (ibrutinib) is er geen sprake van een standaardbehandeling. De gebruikelijke behandeling betreft een vorm van chemo-/chemo-immunotherapie.

<sup>b</sup> Mediane OS van patiënten die falen op ibrutinib ligt tussen 2,9 tot 5,8 maanden. <sup>[2]</sup> Dit is echter gebaseerd op een retrospectief cohort, waarin ook minder fitte patiënten zijn geïncludeerd die niet in aanmerking zullen komen voor de behandeling met brexu-cel. We gaan daarom uit van een minimale follow-up duur van minstens 12 maanden.

#### 2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

##### Algehele overleving (OS)

De cruciale uitkomstmaat voor gunstige effecten is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van de algehele overleving.

Klinische relevantiegrens: er is geen klinische relevantiegrens gedefinieerd specifiek voor patiënten met r/r MCL die gedragen wordt door de beroepsgroep. Consequent met eerdere beoordelingen in de hemato-oncologie is gekozen om een klinische relevantiegrens van HR < 0,70 te hanteren. <sup>[13, 14]</sup>

##### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt ook beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Deze wordt bij voorkeur gemeten met een generiek en ziektespecifiek instrument. De EQ-5D is een generiek instrument waarin de levenskwaliteit beoordeeld wordt in vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). De Visual Analogue Scale (VAS) is een meetlat waarin de patiënt

kan aangeven hoeveel pijn hij of zij ervaart, van 0 (geen pijn) tot 10 (extreme pijn).

Klinische relevantiegrens: verschilt per meetinstrument.

#### Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

De incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. De incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten is niet van toepassing vanwege de éénmalige toediening van brexu-cel.

Klinische relevantiegrens: ontbreekt.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

## **2.2 Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in juli 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over brexu-cel bij recidiverend of refractair MCL na behandeling met een BTK-remmer. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

## **2.3 Selectiecriteria**

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Gerandomiseerd onderzoek
2. Observationeel onderzoek
3. Reeds behandeld met een BTK-remmer

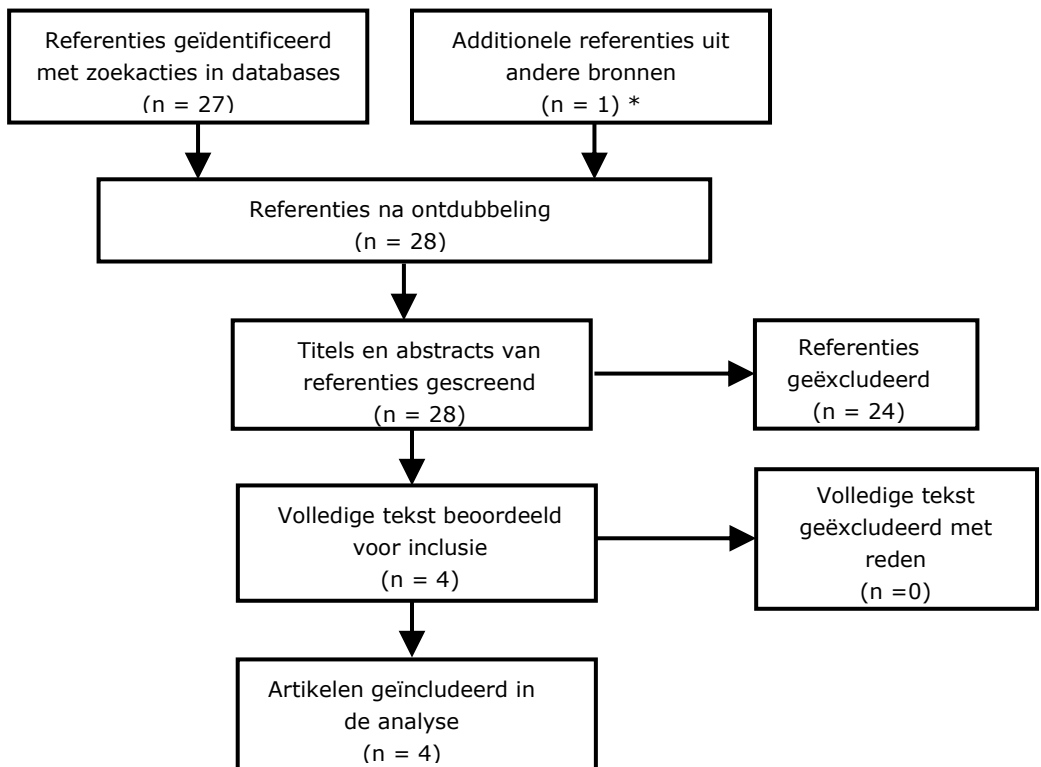
Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen
2. Niet-systematische reviews; beschouwende artikelen

### 3 Resultaten

#### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 27 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



\* EPAR Tecartus®

De volgende referenties zijn geïncludeerd voor de analyse:

- Artikel van Wang et al. (2020) over de ZUMA-2 studie, waarin de werkzaamheid en veiligheid van brexu-cel zijn onderzocht; <sup>[15]</sup>
- Artikel van Petersohn et al. (2022) over de SCHOLAR-2 waarin de gegevens over OS van brexu-cel zijn afgezet tegen de standard of care (indirecte vergelijking met historische controle); <sup>[16]</sup>
- Artikel van Wang et al. (2022) met geüpdatete gegevens van de ZUMA-2 studie met een mediane follow-up duur van 35,6 maanden; <sup>[17]</sup>
- Het EPAR van Tecartus®. <sup>[18]</sup>

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

#### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

##### ZUMA-2

De pivotal studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van brexu-cel is onderzocht betreft de ZUMA-2 studie. <sup>[15]</sup> ZUMA-2 is een lopende (niet meer inkluderende), niet-vergelijkende, open-label fase 2 studie uitgevoerd in onder andere Nederland. De studie bestond uit twee dosis cohorten: cohort 1 (n=74) met een dosering van 2

x 10<sup>6</sup> anti-CD19 CAR T cellen/kilogram en cohort 2 (n=17) met een dosering van 0,5 x 10<sup>6</sup> anti-CD19 CAR T cellen/kilogram. Cohort 1 betreft de geregistreerde dosis. De resultaten uit cohort 2 zullen alleen bij de ongunstige effecten worden meegenomen.

5

De belangrijkste inclusiecriteria waren:

- Pathologisch bevestigde MCL (overexpressie van cycline D1 of aanwezigheid van t(11;14));
- Maximaal 5 eerdere behandelregimes voor MCL, waaronder in ieder geval een antracycline of bendamustine-bevattende chemotherapie, anti-CD20 monoclonaal antilichaam (bijvoorbeeld rituximab) en een BTK-remmer (bijvoorbeeld ibrutinib);
- Recidiverende (ziekteprogressie op vorige behandeling) of refractaire ziekte (het niet bereiken van een complete of partiële respons op de voorafgaande behandeling);
- Leeftijd 18 jaar of ouder;
- ECOG 0 of 1.

10

15

Belangrijkste exclusiecriteria:

20

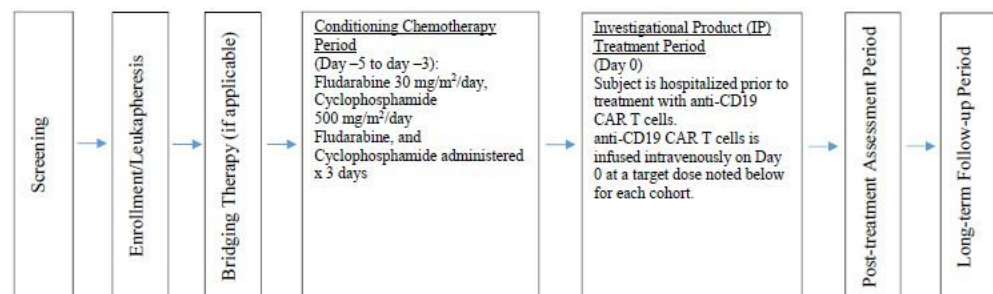
25

- Autologe stamceltransplantatie (SCT) binnen 6 weken van de brexu-cel infusie;
- Een voorgeschiedenis van allogene SCT;
- Eerdere CD-19 doelgerichte therapie (behalve patiënten die in de ZUMA-2 geïnccludeerd zijn en in aanmerking komen voor herbehandeling met brexu-cel);
- Eerdere CAR-T therapie;
- Een voorgeschiedenis van HIV of acute of chronische hepatitis B of C infectie.

De studie bestond uit de volgende behandelingen: screening, inclusie/leukaferese, overbruggingstherapie (optioneel), conditionerende chemotherapie, infusie brexu-cel, post-behandeling en langetermijn follow-up (zie Figuur 3). De wachperiode tussen aferese en CAR-T-infusie waarin de CAR-T cellen worden gemaakt is gemiddeld 4-6 weken en wordt ook wel de overbruggingsperiode genoemd. De exacte duur van aferese tot infusie in de ZUMA-2 studie wordt niet gerapporteerd. Overbruggingstherapie (dexamethason, ibrutinib of acalabrutinib) kon toegepast worden naar discretie van de onderzoeker. Indien toegepast werd de PET-CT scan en een beenmergbipt herhaald, waardoor er een nieuwe baseline van de responsmeting werd vastgesteld (met het oog op een mogelijk *carry-over* effect).

30

35



40

**Figuur 3.** Volgorde van behandelingen in de ZUMA-2 studie

De primaire uitkomstmaat was de ORR, bepaald door onafhankelijke review, vanwege de enkelarmige, niet-gerandomiseerde studieopzet. Secundaire uitkomstmaten betroffen onder andere ORR bepaald door de onderzoeker, PFS, OS, ongunstige effecten en kwaliteit van leven.

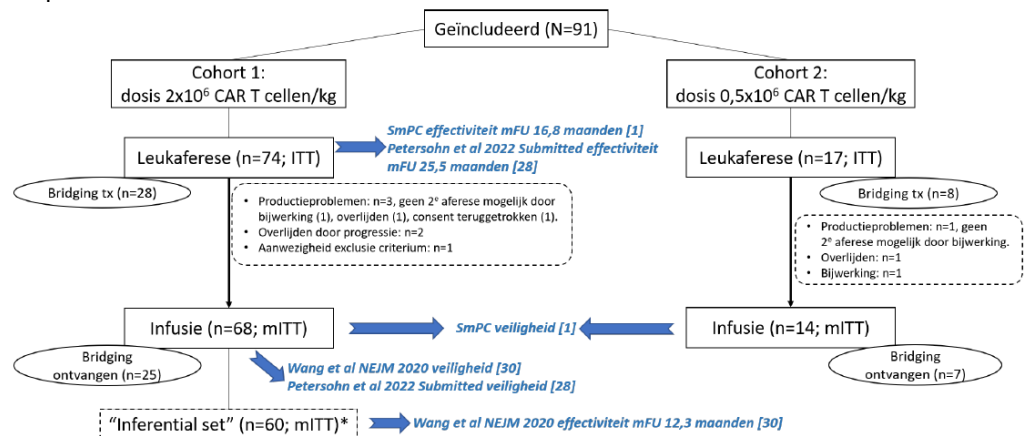
45

5  
10  
15  
20

Voor het weergeven van de resultaten van ZUMA-2 verkiest het Zorginstituut de *intention-to-treat* (ITT)-populatie boven de *modified ITT* (mITT) populatie en wordt de laatste update van de effectiviteitsgegevens gebruikt. In het EPAR is de primaire analyse (24 juli 2019 – 12,3 maanden) en een update van de analyses gepubliceerd (31 december 2019 – minimale follow-up van 12 maanden vanaf de infusie). In het artikel van Petersohn et al. (2022), waarin brexu-cel vergeleken wordt met een historische controle, is een update van de gegevens met een jaar langere follow-up weergegeven (31 december 2020 – mediane follow-up 25,5 maanden). Deze gegevens en de gegevens met een mediane follow-up duur van 35,6 maanden zijn gebruikt voor de beoordeling van de gunstige effecten. [16, 17]

15  
20

Figuur 4 laat de patiëntenstroom zien van de ZUMA-2 studie. In cohort 1 werden in totaal 74 patiënten geïncludeerd/ondergingen leukaferese (ITT). Ruim een-derde (38%) werd behandeld met overbruggingstherapie alvorens brexu-cel kon worden geïnfuseerd. In 68 patiënten werd de behandeling met brexu-cel daadwerkelijk gestart (mITT). Oorzaken voor het niet starten van de behandeling waren productieproblemen (n=3), overlijden door progressie (n=2) en aanwezigheid exclusiecriteria (n=1). Deze patiënten tellen in de ITT-analyse mee als non-responders.



**Figuur 4.** Flow chart van de ZUMA-2 studie

#### Europese chart studie (SCHOLAR-2)

25  
30

De Europese chart-review studie is een retrospectieve, observationele, multicenter studie waarin de overall survival van een behandeling van een vergelijkbare patiëntenpopulatie met r/r MCL na een eerdere behandeling met een BTK-remmer werd bestudeerd. De studie verzamelde *real-world data* uit een aantal Europese landen, namelijk het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, Duitsland, Italië, Spanje, Zweden en Denemarken.

#### Inclusiecriteria:

- Leeftijd 18 jaar of ouder;
- r/r MCL;
- Behandeling met BTK-remmer ontvangen in periode juli 2012 tot juli 2018:
  - Progressieve ziekte op behandeling met BTK-remmer, of
  - Behandeling met BTK-remmer gestopt in verband met intolerantie;
- Actieve therapie voor r/r MCL ontvangen post-BTK-remmer;
- Geen actieve of geschiedenis van centraal zenuwstelsel (CZS) lymfoom;
- Geen CAR-T of andere genetisch gemodificeerde T-celtherapie ontvangen.

Er werden 59 patiënten geïncludeerd. Het is niet duidelijk hoe deze selectie tot stand is gekomen. De verdeling van de behandelingen staat weergegeven in Tabel 3. Omdat de behandelingen in combinatie konden worden gegeven, overschrijdt het totaal de 100%. Afgezien van lenalidomide zijn de overige chemo-/chemo-immunotherapieën niet formeel geïndiceerd bij patiënten met MCL.

**Tabel 3.** Verdeling van behandelingen (als monotherapie of in combinatie) in de SCHOLAR-2 studie na behandeling met BTK-remmer

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| Rituximab                   | 61% |
| Venetoclax                  | 5%  |
| Bendamustine                | 32% |
| Bortezomib                  | 10% |
| Lenalidomide                | 19% |
| Cytarabine                  | 14% |
| Doxorubicine (antracycline) | 7%  |

Bijlage 4 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

### 3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

#### Algehele overleving (OS)

Ten tijde van de laatste data cutoff bij een mediane follow up duur van 25,5 maanden was de mediane OS bij patiënten behandeld met brexu-cel in de ZUMA-2 studie nog niet bereikt (95% BI 25,9 – niet te schatten). In een update van de gegevens van de ZUMA-2 studie bij een mediane follow-up duur van 35,6 maanden was de mediane OS bereikt. Deze bedroeg 47,4 maanden na behandeling met brexu-cel. De mediane OS bij patiënten behandeld in het SCHOLAR-2 cohort bedroeg 15,7 maanden (95% BI 10,0 – 39,0).

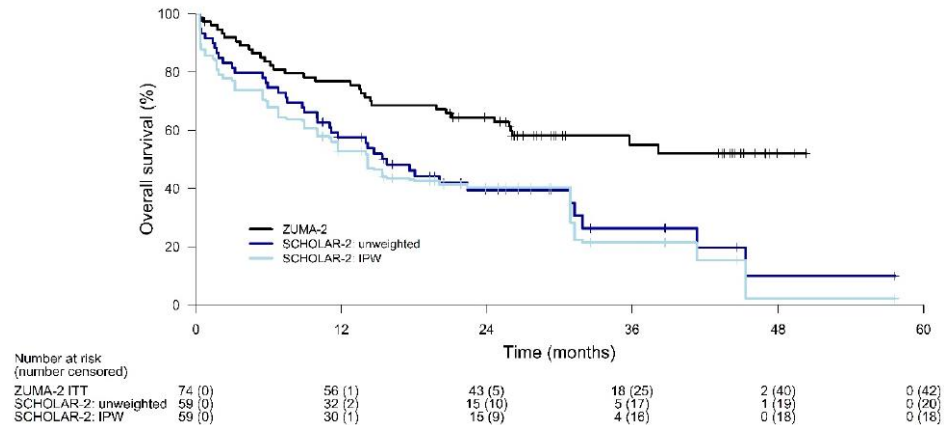
De *unanchored* indirecte vergelijking tussen brexu-cel en de vergelijkende behandeling liet een (on gecorrigeerd) relatief effect op de OS zien van HR 0,46 (95% BI 0,27 – 0,78; Figuur 5). Rekening houdend met een klinische relevantiegrens van HR < 0,70 betekent dit een klinisch relevante verlenging van de OS bij behandeling met brexu-cel t.o.v. de vergelijkende behandeling.

Om de SCHOLAR-2 studiepopulatie wat betreft prognose meer op die van de ZUMA-2 studie te laten lijken werd er *inverse probability weighting* (IPW) toegepast op een aantal prognostische factoren: leeftijd, mannelijk geslacht, eerdere auto-SCT, aantal voorafgaande behandelingen, behandelduur van BTK-remmer, respons op BTK-remmer en stadium IV ziekte. Na correctie bedroeg de HR voor OS 0,41 (95% BI



0,24 – 0,71). Dit betekent dat de SCHOLAR-2 studiepopulatie waarschijnlijk een wat slechtere prognose had dan de ZUMA-2 studiepopulatie. Als zij wat betreft prognose meer op elkaar lijken, is het verschil in OS dus nog groter tussen brexu-cel en de vergelijkende behandeling.

5



**Figuur 5.** Kaplan-Meier curve van de algehele overleving in ITT populatie van de ZUMA-2 studie en de SCHOLAR-2 studie (middels *unanchored* indirecte vergelijking) – mediane follow-up 25,5 maanden.

10

Ondanks dat er gecorrigeerd is voor een aantal prognostische factoren middels IPW, kan er sprake zijn van *residual confounding* doordat niet alle factoren bekend zijn of zijn gemeten. Om deze reden, en om het niet kunnen uitsluiten van selectiebias, is er sprake van een zeer ernstig risico op bias. Daarnaast is er sprake van imprecisie: de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van 0,70.

15

Gradeconclusie: het effect van brexu-cel ten opzichte van de controlebehandeling op de algehele overleving is zeer onzeker (zeer laag bewijs).

20

#### Kwaliteit van leven

In de ZUMA-2 studie was kwaliteit van leven gemeten middels de EQ-5D en de VAS. De kwaliteit van leven is gemeten tijdens baseline, na 4 weken, na 3 maanden en naar 6 maanden. De mediane VAS score varieert van 85 (bereik 45 – 100) tijdens baseline, 78 (38 – 100) in week 4, 83 (40 – 100) bij 3 maanden en 90 (20 – 100) bij 6 maanden. In het EPAR staat slechts vermeld dat de proportie van patiënten die problemen ervaren met mobiliteit, zelfzorg en dagelijkse activiteiten significant verbeterde in maand 6. Het is niet duidelijk hoeveel patiënten in totaal en per meetmoment de vragenlijsten hebben ingevuld.

30

Kwaliteit van leven gegevens zijn niet verzameld in de SCHOLAR-2 studie. Een mogelijk verschil in kwaliteit van leven tussen de interventie en de controlebehandeling is daardoor niet te beoordelen.

35

Gradeconclusie: niet te beoordelen vanwege ontbreken van kwaliteit van leven gegevens op de vergelijkende behandeling.

#### 3.3.1

##### *Overige overwegingen*

Behandeling met brexu-cel resulteerde in een ORR van 84% (95% BI 73 – 91), waarvan 62% een complete respons. Bij een follow-up duur van 25,5 maanden was de mediane duur van respons (DoR) 24,8 maanden (95% BI 13,5 – niet te schatten). Bij een follow-up duur van 35,6 maanden was de mediane DoR 28,2

40

maanden (13,5 – 47,1). Aangezien er reeds informatie beschikbaar is over de relatieve effectiviteit op de patiëntrelevante uitkomstmaat OS (middels een indirecte vergelijking) acht het Zorginstituut informatie over de ORR i.c.m. de DoR niet van toegevoegde waarde.

5

Subgroepanalyses zijn niet uitgevoerd voor de ITT populatie, maar alleen voor een subset van 60 patiënten met een follow-up van minstens 6 maanden. Rekening houdend met de brede betrouwbaarheidsintervallen door de kleine groepen ligt het percentage responders bepaald door onafhankelijke review bij vrijwel alle subgroepen tussen de 50 - 100%. Patiënten met de laagste responses betreffen patiënten die overbruggingstherapie kregen, patiënten met beenmergbetrokkenheid, patiënten met een grote tumor burden (diameter) en patiënten die refractair zijn op de laatste therapie. Dit zijn allen factoren die duiden op een agressievere ziektebeloop. Door het lage patiëntenaantal kunnen hier echter geen conclusies aan worden verbonden. Het EMA heeft in het kader van de conditionele markttoelating meer effectiviteitsgegevens gevraagd voor vrouwen, oudere patiënten en ziekere patiënten. <sup>[18]</sup>

10

15

20

De gemiddelde leeftijd en de verhouding man-vrouw in de ZUMA-2 studie lijkt overeen te komen met patiënten met MCL in Nederland. Het aantal voorafgaande behandelingen komt echter minder goed overeen met de positionering van brexu-cel in Nederland. Nederlandse klinisch experts zien een inzet voor brexu-cel in de derde of vierde lijn. In de ZUMA-2 studie kregen 18% van de patiënten brexu-cel al in de tweede lijn. Deze patiënten zijn mogelijk fitter. Aan de andere kant kregen 15% van de patiënten brexu-cel als vijfdelijns behandeling, welke mogelijk weer minder fit zullen zijn dan patiënten die in de Nederlandse praktijk behandeld zullen worden met brexu-cel. Het verschil in fitheid wordt hierdoor mogelijk opgeheven. Omdat het merendeel van de patiënten wel in de derde of vierde lijn zit (66%), conform de verwachte positionering in Nederland, acht het Zorginstituut het voorliggende bewijs acceptabel.

25

30

De SCHOLAR-2 studie komt redelijk goed overeen met de ZUMA-2 studie. Zo gaat het in beide populaties om relatief gezonde patiënten (ECOG 0-1), hebben ze allen therapie met een BTK-remmer ontvangen en kwamen zij in aanmerking voor een vervolgbehandeling. De selectie van prognostische factoren in het propensity score model staat beschreven in een technisch rapport en is een wat ondoorzichtig proces. <sup>[19]</sup> Meerdere modellen zijn gerund en het model met de beste verbetering (ZUMA-2 en SCHOLAR-2 lijken het meest op elkaar wat betreft 4 belangrijke covariaten) is geselecteerd. Daarbij kon er niet gecorrigeerd worden voor alle belangrijke prognostische factoren, omdat gegevens over bijvoorbeeld blastoïde morfologie, Ki67 proliferatie index en MIPI ontbraken in de SCHOLAR-2 studie. Indien de balans in deze factoren substantieel zou verschillen tussen beide studiepopulaties zou dit het behandelingseffect kunnen veranderen. De kans wordt echter klein geacht dat het behandelingseffect dan niet meer klinisch relevant zou zijn.

35

40

45

De behandelingen gegeven in de SCHOLAR-2 studie komen redelijk overeen met de situatie in Nederland. Venetoclax (5% in het SCHOLAR-2 cohort) wordt niet gegeven in Nederland. Het percentage patiënten dat doxorubicine (7%) kreeg, is volgens de Nederlandse beroepsgroep mogelijk aan de hoge kant. De behandeling verschilt per patiënt en aangezien er weinig patiënten zijn geïncludeerd is de samenstelling van de gegeven behandelingen aan verandering onderhevig. Het merendeel van de patiënten uit de SCHOLAR-2 studie werd behandeld met bendamustine (in combinatie met rituximab) (32%), gevolgd door lenalidomide (19%). Dit zijn tevens de meest gegeven behandelingen in Nederland op basis van de IKNL data, zij het in andere volgorde. In dit stadium van de ziekte zijn alle behandelingen suboptimaal

50

55

met een beperkt levensverlengend effect. De SCHOLAR-2 studie wordt derhalve als representatief beschouwd voor de Nederlandse situatie.

5 Patiënten konden nogmaals met conditionerende chemotherapie en brexu-cel worden behandeld indien zij na een initiële respons minstens 3 maanden na de infusie progressie kregen. Vijf patiënten zijn herbehandeld met brexu-cel, waarvan 1 een complete respons behaalde, 1 een partiële respons en de 3 anderen opnieuw progressie kregen. Bij patiënten die een herbehandeling ontvingen zijn alleen de gegevens van de eerste infusie meegenomen in de analyse. Volgens de in- en 10 exclusiecriteria van de landelijke CAR-T tumorboard komen patiënten die reeds eerder behandeld zijn met CAR-T therapie niet in aanmerking voor herbehandeling. De verwachting is dat de landelijke CAR-T tumorboard ook in- en exclusiecriteria zal formuleren voor brexu-cel.

15 Van de 68 patiënten die een infusie met brexu-cel ontvingen hadden er 25 (37%) een overbruggende therapie ontvangen met als doel de ziekte stabiel te houden. Voorafgaand aan de infusie met brexu-cel moest er voor deze patiënten opnieuw een PET-CT scan worden gemaakt, en indien nodig beenmerg aspiraats/biopsie afgenomen, om zo aan te tonen dat er nog actieve ziekte aanwezig was en om een 20 nieuwe baseline te bepalen vòòr de lymfodepletie-chemotherapie en de infusie met brexu-cel. Het is onduidelijk hoeveel patiënten een complete of partiele respons hadden door toedoen van de overbruggingstherapie. In het artikel van Wang et al. (2020) staat vermeld dat bij de meerderheid van de 17 patiënten (waarbij de tumorlast bepaald is voor en na de overbruggingstherapie) de tumorlast toenam. [15] 25 Daarnaast bestond overbruggingstherapie in de ZUMA-2 studie uit dexamethason, ibrutinib of acalabrutinib. De HOVON beroepsgroep heeft aangegeven dat in de praktijk ibrutinib als overbrugging minder voor de hand ligt, omdat deze patiënten reeds ibrutinib-refractair zijn. Als opties voor overbruggingstherapie noemt de 30 beroepsgroep dexamethason, rituximab, bendamustine of cytarabine. Mogelijk zijn patiënten in de praktijk dan beter voorbehandeld dan in de ZUMA-2 studie. De kans dat de overbruggingstherapie een duurzame respons bewerkstelligt, wordt in dit stadium van de ziekte echter klein geacht. Het Zorginstituut acht het risico van een *carry-over* effect door de overbruggingstherapie dan ook klein.

35 Vier patiënten (7%) kregen na brexu-cel een vervolgbehandeling. Er lijkt geen sprake te zijn van een curatief effect.

### 3.4 Ongunstige effecten

40 In totaal kregen 82 patiënten met recidiverend/refractair MCL een enkele dosis CAR-positieve levensvatbare cellen ( $2 \times 10^6$  of  $0,5 \times 10^6$  anti-CD19 CAR T cellen/kg) op basis van een aanbevolen, op gewicht gebaseerde dosis toegediend (mITT van dosiscohort 1 en 2). Er was geen significant verschil in bijwerkingen tussen de twee dosiscohorten. De ongunstige effecten van de vergelijkende behandeling zijn niet 45 onderzocht gezien de enkelarmige studieopzet van de ZUMA-2 studie. Alleen de veiligheidsgegevens van brexu-cel worden hier besproken. De data van de ongunstige effecten op brexu-cel zijn afkomstig uit het EPAR en gebaseerd op een kortere follow-up duur, namelijk 13,8 maanden in plaats van 25,5 maanden.

50 De meest ernstige en vaakst voorkomende bijwerkingen waren cytokine-release-syndroom (91%), infecties (56%) en encefalopathie (51%). Ernstige bijwerkingen traden op bij 57% van de patiënten. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren encefalopathie (26%), infecties (28%) en cytokine-release-syndroom (CRS; 15%). Bijwerkingen van graad 3 of hoger traden op bij 65% van de patiënten. De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen van graad 3 of hoger waren 55 infecties (32%) en encefalopathie (24%). De meest voorkomende hematologische

bijwerkingen van graad 3 of hoger waren neutropenie (99%), leukopenie (98%), lymfocytopenie (96%), trombocytopenie (65%) en anemie (56%).

5 Vijf patiënten overleden in de eerste drie maanden na infusie met brexu-cel; 17 patiënten overleden na drie maanden. Geen van de sterfgevallen was gerelateerd aan de infusie van brexu-cel.

10 De opgetreden bijwerkingen zijn bekende bijwerkingen voor CAR-T therapieën (CRS, neurologische bijwerkingen) of de conditionerende chemotherapie (cytopenieën). Er traden geen nieuwe bijwerkingen op specifiek voor brexu-cel of de indicatie r/r MCL.

**Tabel 4.** Ongunstige effecten van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij patiënten met recidiverend of refractair MCL (n=82)

| <i>brexu-cel</i>          |   |
|---------------------------|---|
| meest frequent (>10%)     | Koorts, anemie, hypotensie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, rillingen, vermoeidheid, hypoxie, hoesten, tremor, hoofdpijn, hypofosfatemie, misselijkheid, hypoalbuminemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, tachycardie, constipatie, ALAT verhoogd, diarree, hypocalciëmie, verminderde eetlust, encefalopathie, delier, benauwdheid, perifere oedeem, hyperglykemie, slapeloosheid, pleurale effusie, ASAT verhoogd, hypertensie, afasie, spierzwakte, angst, duizeligheid, hypomagnesiëmie, pneumonie, creatinine verhoogd (bloed), hypogammaglobulinemie, sinus tachycardie, bovenste luchtweginfectie |
| ernstig (graad 3 of meer) | Koorts, anemie, hypotensie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, vermoeidheid, hypoxie, tremor, hoofdpijn, hypofosfatemie, misselijkheid, hypoalbuminemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, ALAT verhoogd, diarree, hypocalciëmie, encefalopathie, delier, benauwdheid, hyperglykemie, pleurale effusie, ASAT verhoogd, hypertensie, afasie, spierzwakte, duizeligheid, hypomagnesiëmie, pneumonie, creatinine verhoogd (bloed), hypogammaglobulinemie, bovenste luchtweginfectie  |

15 De volgende alinea's gaan dieper in op belangrijke risico's zoals gevonden in de ZUMA-2 studie.

#### *Cytokine-release-syndroom (CRS)*

20 CRS trad op bij 91% (75/82) van de patiënten na behandeling met brexu-cel. Bij 15% van hen was de ernst graad 3 of hoger. De mediane tijd tot aanvang van CRS was 2 dagen (bereik: 1-13) en de mediane duur was 11 dagen (bereik: 1-50). Alle patiënten herstelden van het CRS. De meest voorkomende tekenen of symptomen waarmee CRS gepaard ging, waren pyrexie (100%), hypotensie (56%), hypoxie (37%), rillingen (34%), tachycardie (26%), hoofdpijn (24%), ALAT verhoogd (16%), ASAT verhoogd (15%), vermoeidheid (15%), misselijkheid (15%), diarree (10%) en sinustachycardie (10%). De meest voorgeschreven geneesmiddelen om CRS te behandelen waren tocilizumab (61%) en corticosteroïden (24%).

#### *Neurotoxiciteit*

30 Neurotoxiciteit trad op in 56/82 (68%) patiënten. Eenendertig procent (31%) van de patiënten had bijwerkingen van graad 3 of hoger. De mediane tijd tot eerste optreden was 7 dagen (spreiding: 1 tot 32 dagen). Neurologische bijwerkingen werden verholpen voor 37 van de 43 patiënten met een mediane duur van 12 dagen (spreiding: 1 tot 567 dagen). Van de 6 onopgeloste gevallen hadden 4 patiënten 35 aanhoudende neurotoxiciteit en overleden twee patiënten zonder dat het neurologische voorval was opgelost. Van één van de patiënten werd het overlijden

gerelateerd aan de behandeling met conditionerende chemotherapie en de infusie met brexu-cel.

5 De meest voorkomende tekenen of symptomen waarmee neurologische  
bijwerkingen gepaard gingen, waren tremor (35%), encefalopathie (26%), verwarde  
toestand (21%) en afasie (15%). Ernstige bijwerkingen die zich konden voordoen  
met neurologische bijwerkingen waren onder andere encefalopathie (18%),  
10 verwarde toestand (7%) en afasie (4%). De meest voorgeschreven geneesmiddelen  
om neurotoxische voorvallen te behandelen waren corticosteroïden (40%) en  
tocilizumab (23%).

#### *Langdurige cytopenieën*

15 Langdurige neutropenie, trombocytopenie en anemie (op dag 30 of later aanwezig)  
van graad 3 of hoger traden op bij respectievelijk 37% (30/82), 35% (29/82) en  
17% (14/82) van de patiënten.

#### *Infecties*

20 Infecties traden op in 56 patiënten (68%), waarvan 22 patiënten (27%) met een  
graad 3 of 4 infectie. Een patiënt had een graad 5 infectie (longabces, sepsis en  
septische shock).

#### Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (SAE)

25 Van de 82 patiënten die een infusie met brexu-cel hebben gekregen, ontwikkelden  
44 patiënten (54%) een SAE gerelateerd aan de behandeling. Meest voorkomende  
SAEs gerelateerd aan de behandeling waren pyrexie (17%), encefalopathie (16%)  
en hypotensie (15%). SAEs gerelateerd aan brexu-cel traden vaker op bij patiënten  
van 65 jaar of ouder dan bij patiënten jonger dan 65 jaar (59% versus 45%) en bij  
vrouwen dan bij mannen (64% versus 51%).

30 Gegevens over de ongunstige effecten zijn niet gemeten in de SCHOLAR-2 studie.  
Het is dus niet mogelijk om het effect van brexu-cel op de ongunstige effecten af te  
zetten tegen de vergelijkende behandeling.

35 Gradeconclusie: niet te beoordelen omdat gegevens over de ongunstige effecten  
van de vergelijkende behandeling missen.

#### *3.4.1 Overige overwegingen*

40 Er zijn behandelalgoritmen in de SmPC opgenomen om een aantal van de CRS  
symptomen en neurologische bijwerkingen bij patiënten behandeld met brexu-cel te  
verlichten, middels het gebruik van tocilizumab en/of corticosteroïden.

### **3.5 Ervaring**

De ervaring met brexu-cel is weergegeven in tabel 5.

45 Tabel 5: Ervaring met brexu-cel

|  | <i>brexu-cel</i> |
|--|------------------|
| <i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i> | X (2020)         |
| <i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>  |                  |

*ruim: > 10 jaar op de markt*

---

### 3.5.1 *Conclusie ervaring*

De ervaring met brexu-cel is beperkt. Het voert te ver om de ervaring met de verschillende regimes waaruit de vergelijkende behandeling kan bestaan te bespreken op deze plaats. De ervaring met deze verschillende chemo-/chemo-immunotherapieën zal over het algemeen voldoende of zelfs ruim zijn.

## 3.6 **Toepasbaarheid**

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

### *Contra-indicaties*

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of de volgende hulpstoffen: cryostor CS10 (5% DMSO), natriumchloride, humaan albumine.

De contra-indicaties voor lymfodepletie-chemotherapie voorafgaand aan de behandeling met brexu-cel moeten in overweging worden genomen.

### *Specifieke groepen*

De werkzaamheid en veiligheid van brexu-cel bij kinderen, patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, met cardiovasculaire ziekten, met actief lymfoom in het CZS of met een HIV-, actieve HBP- of actieve HCV-infectie is niet vastgesteld.

### *Interacties*

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met brexu-cel. Profylactisch gebruik van systemische corticosteroiden kan interfereren met de activiteit van brexu-cel.

### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Brexu-cel is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag onder geen enkele omstandigheid worden toegediend aan andere patiënten.

Virale reactivering, bijvoorbeeld reactivering van HBV, kan optreden bij patiënten die zijn behandeld met geneesmiddelen die zijn gericht tegen B cellen en kan resulteren in fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden.

Patiënten die met brexu-cel worden behandeld, kunnen secundaire maligniteiten ontwikkelen.

Brexu-cel wordt niet aanbevolen bij patiënten met gerecidiveerde CD19 negatieve ziekte na eerdere anti-CD19-therapie.

Brexu-cel wordt niet aanbevolen voor vrouwen die zwanger zijn of voor vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. Vrouwen die borstvoeding geven, moeten worden gewaarschuwd voor het potentiële risico voor het kind dat borstvoeding krijgt.

### *Overig*

Brexu-cel heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### 3.6.1 *Conclusie toepasbaarheid*

Brexu-cel kent een aantal ernstige waarschuwingen en voorzorgen. Brexu-cel moet worden toegediend in een gekwalificeerd behandelcentrum door een arts met ervaring in de behandeling van hematologische maligne aandoeningen en die is opgeleid in het toedienen en behandelen van patiënten die worden behandeld met brexu-cel. <sup>[20]</sup>

5 De verwachting is dat er voor de selectie van patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met CAR T-celtherapie door de tumorboard van de landelijke IEC werkgroep gebruik gemaakt gaat worden van door hun opgestelde in- en exclusiecriteria, zoals dat ook het geval is voor DLBCL. Deze landelijke tumorboard met experts zal besluiten of de aangemelde patiënt ook daadwerkelijk verwezen kan worden voor behandeling met CAR T-celtherapie. <sup>[11]</sup> Daarnaast zal er een landelijke indicatiecommissie komen waarin patiënten worden besproken.

### 10 3.7

#### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van brexu-cel is weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Gebruiksgemak van brexu-cel

| <i>brexu-cel</i> <sup>a</sup> |                        |
|-------------------------------|------------------------|
| Toedieningswijze              | dispersie voor infusie |
| Toedieningsfrequentie         | eenmalig               |

15 a Voorafgaand aan de behandeling met brexu-cel is echter leukaferese, eventueel overbruggingstherapie en conditionerende chemotherapie noodzakelijk.

#### 3.7.1 *Conclusie gebruiksgemak*

20 Het voorbehandeltraject (vanaf leukaferese tot toediening brexu-cel) duurt meestal een aantal weken. De duur van de voorbehandeling wordt mede bepaald door de snelheid waarmee het product wordt geproduceerd en teruggestuurd. De productie en de uitgifte van brexu-cel duurt gewoonlijk 3 tot 4 weken.

25 Artsen moeten ziekenhuisopname overwegen gedurende de eerste 14 dagen na de infusie of wanneer de eerste tekenen/symptomen van CRS en/of neurologische bijwerkingen optreden. Gedurende ten minste 4 weken moeten patiënten in de buurt van een behandelcentrum verblijven. Zowel het voor- als nabehandeltraject zijn dus belastend voor de patiënt en tijdrovend. Aan de andere kant is de behandeling met brexu-cel een eenmalige infusie.

30 De behandeling van vaak voorkomende, ernstige ongunstige effecten (o.a. CRS) vereist intraveneuze toediening van o.a. tocilizumab of corticosteroïden.





## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

5 De effectiviteit en veiligheid van brexu-cel zijn onderzocht in een enkelarmige, open-label fase 2 studie (ZUMA-2) bij 74 volwassen patiënten met recidiverend of refractair MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. Voor het bepalen van een verschil in overlevingsduur is een (gewogen) indirecte vergelijking gemaakt tussen ZUMA-2 en een retrospectief extern controlecohort (n=59; SCHOLAR-2). Bij een mediane follow-up duur van 25,5 maanden was de mediane OS nog niet bereikt (95% BI 25,9 – niet te schatten) in de ZUMA-2 studie. Bij een mediane follow-up duur van 35,6 maanden was de mediane OS 47,4 maanden na behandeling met brexu-cel. De mediane OS op de vergelijkende behandeling bedroeg 15,7 maanden (95% BI 10,0 – 39,0). De gewogen relatieve effectschatting was HR 0,41 (95% BI 0,24 – 0,71) bij een mediane F/U duur van 25,5 maanden. Bij een klinische relevantiegrens van HR < 0,70 is dit effect klinisch relevant. Kwaliteit van leven gegevens waren alleen in de ZUMA-2 studie verzameld en waren na 6 maanden op een aantal domeinen (mobiliteit, zelfzorg en dagelijkse activiteiten) verbeterd t.o.v. baseline. Of de kwaliteit van leven verbetert na behandeling met brexu-cel t.o.v. de vergelijkende behandeling is niet te beoordelen vanwege het ontbreken van gegevens.

20 Van de 82 patiënten die een infusie met brexu-cel kregen (beide dosiscohorten), ontwikkelden 44 patiënten (54%) een ernstig ongunstig effect (SAE) gerelateerd aan de behandeling bij een mediane follow-up duur van 13,8 maanden. De opgetreden bijwerkingen zijn bekende bijwerkingen voor CAR-T therapieën (CRS, neurologische bijwerkingen) of de conditionerende chemotherapie (cytopenieën, infecties). Alle CRS symptomen en de meeste neurologische voorvallen waren reversibel. Vier patiënten hadden ten tijde van de data cutoff nog last van hun neurologische bijwerking. Er traden geen nieuwe bijwerkingen op specifiek voor brexu-cel of de indicatie r/r MCL.

30 *Belangrijkste discussiepunten:*

- 35 • Gezien de aard van de indirecte vergelijking met een retrospectief extern controlecohort bestaat er onzekerheid over de precieze grootte van het relatieve effect van brexu-cel op de algehele overleving, vanwege een zeer ernstig risico op bias. Daarnaast zorgt het lage patiëntenaantal in zowel de ZUMA-2 studie (n=74) als in de SCHOLAR-2 studie (n=59) voor extra onzekerheid. Dit uit zich onder andere in het wijde 95%-betrouwbaarheidsinterval dat de klinische relevantiegrens van HR < 0,70 doorkruist. Het geobserveerde effect op de algehele overleving op basis van de indirecte vergelijking is echter dermate groot, namelijk een absolute winst van bijna 3 jaar (47 maanden t.o.v. 16 maanden), dat als het effect in de praktijk minder gunstig uitvalt er hoogstwaarschijnlijk nog steeds sprake is van een klinisch relevant effect op de overleving. Ook de setting speelt hierin een belangrijke rol: er is sprake van een agressief ziektebeloop en patiënten hebben vrijwel geen effectieve behandelopties meer (grote *unmet medical need*). Tenslotte is beter bewijs in de vorm van een gerandomiseerde studie moeilijk uitvoerbaar gezien de zeldzaamheid van de indicatie en het gebrek aan een effectieve behandeloptie waar patiënten naar kunnen worden gerandomiseerd. Het voorliggende bewijs lijkt derhalve het hoogst haalbare.
- 50 • Wat opvalt is dat de mediane OS van 15 maanden gevonden in het SCHOLAR-2 cohort veel langer is dan mediane OS beschreven in de literatuur (mediane OS

- 5 na falen op ibrutinib: 2,9 tot 5,8 maanden). Mogelijk komt dit doordat alleen patiënten met een minimale follow-up duur van 12 maanden konden worden geïnccludeerd in het SCHOLAR-2 cohort (*immortal time bias*). Zo zijn waarschijnlijk relatief fitte patiënten geselecteerd resulterend in een (kunstmatig) lange algehele overleving. Dit komt meer overeen met de patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met brexu-cel, waardoor het vertrouwen in een klinisch relevante winst op OS door toedoen van brexu-cel wordt vergroot.
- 10 • Het EMA heeft een *conditional approval* afgegeven voor brexu-cel. De (langetermijn) werkzaamheid in vrouwen, oudere patiënten en ziekere patiënten is niet goed vast te stellen vanwege de lage patiëntenaantallen. Daarnaast zullen de lange termijngegevens over de werkzaamheid en veiligheid in de ITT populatie met een follow-up duur van 24 maanden in 2022 naar het EMA worden gestuurd. In het voorliggende rapport zijn updates van de gegevens gepresenteerd met een mediane F/U-duur van 25,5 en 35,6 maanden. Deze follow-up duur is in het licht van het agressieve ziektebeloop voldoende lang. De gegevens onderbouwen de langdurige remissie die een groot deel van de patiënten bereikt na infusie met brexu-cel (ORR 84%; mediane DoR 25 maanden).
- 15 • Het relatieve effect van brexu-cel op de kwaliteit van leven ten opzichte van de vergelijkende behandeling is onbekend. Echter, de kwaliteit van leven bleek niet (permanent) te verergeren na behandeling met brexu-cel. De ernstige bijwerkingen, zoals het CRS-syndroom en neurologische bijwerkingen, traden kort na infusie op en waren in vrijwel alle gevallen behandelbaar. Na 6 maanden bleek de kwaliteit van leven op een aantal domeinen te zijn verbeterd. Het risico op een lagere kwaliteit van leven lijkt derhalve niet groot.
- 20 • Behandeling met CAR T therapie gaat gepaard met veel ernstige bijwerkingen (68% had SAEs; 54% had SAEs gerelateerd aan de behandeling met brexu-cel). Dit was gebaseerd op gegevens met een kortere follow-up duur (13,8 versus 25,5 maanden). Gezien de meeste ernstige bijwerkingen optraden binnen de eerste weken, wordt de kortere follow-up duur niet als een tekortkoming beschouwd.

35 Samenvattend resulteert brexu-cel in een klinisch relevante verlenging van de algehele overleving t.o.v. de vergelijkende behandeling. Gelet op de behandelbaarheid van de ongunstige effecten van brexu-cel, het instellen van risicobeperkende maatregelen en de ernst van de ziekte (levensbedreigend) vindt het Zorginstituut de ongunstige effecten van brexu-cel acceptabel.

40 Verder is de ervaring met brexu-cel beperkt. De toepasbaarheid in de geïndiceerde populatie is acceptabel. Het gebruiksgemak van brexu-cel is beperkt gezien het intensieve voor- en nabehandeltraject.

#### 4.2

#### **Eindconclusie**

45 Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer) voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juli 2022 met de volgende zoektermen:

5

KTE-x19 OR brexucabtagene autoleucel AND mantle cell lymphoma



## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

| Eerste auteur, jaar van publicatie  | Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur  | Aantal patiënten | Patiëntkenmerken  | Interventie en vergelijkende behandeling   | Relevante uitkomstmaten                                      | Commentaar, risk of bias                           |
|---|---|------------------|---|--|--|--|
| Wang, 2020 <sup>[15]</sup><br>Petersohn, 2022 <sup>[16]</sup><br>Wang, 2022 <sup>[17]</sup><br><br>ZUMA-2 | Single-arm, multi-center, open-label fase 2 studie<br><br>F/U-duur brexucel arm: 25,5 maanden en 35,6 maanden | 74 patiënten     | Volwassen patiënten met pathologisch bevestigde r/r MCL; max. 5 eerdere behandelregimes voor MCL, waaronder in ieder geval een antracycline of bendamustine-bevattende chemotherapie, anti-CD20 monoclonaal antilichaam en een BTK-remmer; ECOG 0 of 1. | Eenmalige infusie met brexucel, vooraf gegaan door leukafereze, eventueel overbruggingschemotherapie, en conditionerende chemotherapie | Primair: ORR<br>Secundair: DoR, PFS, OS, ongunstige effecten | Enkelarmige studie, waardoor groot risico op bias. |
| Petersohn, 2022 <sup>[16]</sup><br><br>SCHOLAR-2  | Retrospectieve, observationele multicenter studie met patiënt-level data<br><br>F/U-duur: minstens 12 maanden | 59 patiënten     | Volwassen patiënten met r/r MCL die behandeling met BTK-remmer hebben ontvangen in periode juli 2012 tot juli 2018 en een actieve therapie voor r/r MCL ontvangen post-BTK-remmer   | Versillende vormen van chemo-/chemo-immunotherapie (o.a. bendamustine, lenalidomide, cytarabine)                                       | Primair: OS  | Real-world data cohort                             |

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

| <b>Organisatie, ref</b> | <b>Datum</b> | <b>Titel</b>   |
|-------------------------|--------------|--|
| EMA / CBG               | 2021         | Samenvatting van de productkenmerken brexucabtagene autoleucel (Tecartus®)     |
| EMA / CBG               | 2021         | European Public Assessment Report (EPAR) brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) |
| HOVON                   | 2017         | Richtlijn Mantelcellymfoom   |

## Bijlage 4: Baseline tabel

| Variabele   | ZUMA-2 ITT<br>(n=74) | SCHOLAR-2<br>(n=59) | MAIC propensity<br>score |
|---|----------------------|---------------------|--------------------------|
| Leeftijd, gemiddelde (SD)                           | 63,7 (7,95)          | 64,3 (10,1)         | 63,9                     |
| Man   | 62 (84%)             | 43 (73%)            | 83,4%                    |
| ECOG performance score                              |                      |                     |                          |
| 0   | 47 (64%)             | 27 (46%)            | 48%                      |
| 1   | 27 (37%)             | 32 (54%)            | 52%                      |
| Aantal voorafgaande behandelingen, mediaan (bereik) | 3 (1 – 5)            |                     |                          |
| 1   | 1 (1%)               | 3 (5%)              | Gemiddelde van 3,3       |
| 2   | 13 (18%)             | 21 (36%)            |                          |
| 3   | 34 (46%)             | 19 (32%)            |                          |
| 4   | 15 (20%)             | 6 (10%)             |                          |
| 5   | 11 (15%)             | 9 (15%)             |                          |
| 6   | 0 (0%)               | 1 (3%)              |                          |
| Eerdere auto-SCT                                    | 21 (36%)             | 31 (42%)            | 41,7%                    |
| Recidiverend na auto-SCL                            | 31 (42%)             | 21 (36%)            | NR                       |
| Refractair na laatste MCL behandeling               | 29 (39%)             | missing             | NR                       |
| Recidiverend na laatste MCL behandeling             | 14 (19%)             | missing             | NR                       |
| Behandeld met BTK-remmer                            | 74 (100%)            | 59 (100%)           | NR                       |
| ibrutinib   | 62 (84%)             | 56 (95%)            | NR                       |
| Duur van BTK behandeling, mediaan                   | 11,1 (11,0)          | 11,9 (12,2)         | 11,0                     |
| Respons op BTK behandeling                          | 28 (38%)             | 23/57 (40%)         | 37,8%                    |
| Stadium IV  | 64 (86%)             | 31/49 (63%)         | 84,6%                    |
| Beenmergbetrokkenheid                               | 38 (51%)             | 20/42 (48%)         | NR                       |
| Klassieke MCL                                       | 40 (54%)             | missing             | NR                       |
| Blastoïde MCL                                       | 19 (26%)             | missing             | NR                       |
| Overbruggingstherapie                               | 28 (38%)             | nvt                 | NR                       |
| MIPI  | missing              | missing             | NR                       |
| Ki-67 (n=49)  | 32 (65%)             | missing             |                          |

## Bijlage 3: Beoordeling risico op bias

## Door het Zorginstituut aangepaste versie van de Newcastle-Ottawa Scale voor het beoordelen van cohort studies

|  | <b>Indirecte vergelijking ZUMA-2 vs SCHOLAR-2</b>  |
|--|--|
| <b>Selection</b>   |  |
| Selection of the non-exposed cohort                                      | <p>Drawn from a different source than the exposed cohort.</p> <p>Ondanks dat er middels een weging getracht is de SCHOLAR-2 populatie op de ZUMA-2 populatie te laten lijken voor een aantal prognostische factoren, zullen er altijd verschillen zijn in prognostische factoren die niet gemeten zijn, die niet bekend zijn of waarvoor niet gecorrigeerd kon worden vanwege teveel missings. De kans is groot dat selectie plaatsvindt van relatief gezonde patiënten met goede overlevingskansen in de ZUMA-2 studie vanwege de toxiciteit en de overbruggingsperiode. Aan de andere kant zijn ook in het SCHOLAR-2 cohort door de eis van een follow-up van minimaal 12 maanden waarschijnlijk relatief gezonde patiënten geselecteerd. Daarnaast is er sprake van een verschil in studieopzet: de ZUMA-2 was een prospectieve studie en de SCHOLAR-2 een retrospectieve studie. Bij retrospectieve studies is er vaker sprake van slechte en incomplete patiëntengegevens. In de SCHOLAR-2 studie leek het aantal missings mee te vallen. Het Zorginstituut ziet geen reden om extra af te waarden op risico op bias.</p> |
| Ascertainment of exposure  | <p>Of patiënten de interventie of controlebehandeling kregen is vastgelegd in de database (ZUMA-2) c.q. de medical records (SCHOLAR-2). Dit vond plaats vòòr de daadwerkelijke uitkomst.</p> <p>De SCHOLAR-2 studie includeerde gegevens uit 2012 tot 2018. Dit lijkt voorafgaand aan de studie met brexu-cel. Deze patiënten hadden dus niet de optie om te worden behandeld met brexu-cel ('deviation of intended intervention' niet mogelijk).</p>  |
| Demonstration that outcome of interest was not present at start of study | <p>De belangrijkste outcome of interest is overlijden. Patiënten konden niet geïncludeerd worden in de studies als zij reeds waren overleden.</p> <p>Een andere outcome of interest betreft de respons. Voorafgaand aan de</p>   |



|   |  |
|---|--|
|   | <p>infusie met brexu-cel konden patiënten op discretie van de onderzoeker behandeld worden met overbruggende chemotherapie. Dit kwam voor bij 28 patiënten (38%; 28/74). Het is niet duidelijk of deze patiënten een respons hadden op deze chemotherapie. Echter, in dit stadium van de ziekte is de kans klein dat er een langdurige respons optreedt vanwege de chemotherapie in plaats vanwege de infusie met brexu-cel. Het Zorginstituut acht de kans op extra risico op bias klein. Patiënten moesten in de SCHOLAR-2 studie gefaald hebben (progressie hebben) op of intolerant zijn voor een BTK-remmer. Het percentage patiënten dat intolerant was voor een BTK-remmer is niet bekend. Zij moesten in aanmerking komen voor een actieve vervolghtherapie. Er was dus hoogstwaarschijnlijk sprake van progressieve ziekte.</p> |
| <b>Comparability</b>  |  |
| Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis | <p>Met behulp van een gewogen indirecte vergelijking waarin gecorrigeerd werd voor verschillende prognostische factoren is getracht de populatie van de interventie en die van de controle meer op elkaar te laten lijken. Ki67 proliferatiegraad en blastoïde morfologie werden door klinische experts aangedragen als belangrijke prognostische factoren, maar konden door het gebrek aan gegevens in de SCHOLAR-2 studie niet mee worden genomen in de weging.</p>  |
| <b>Outcome</b>  |  |
| Assessment of outcome   | <p>De uitkomstmaat OS is een objectieve uitkomstmaat. Het is niet duidelijk hoe sterfte is vastgesteld in het SCHOLAR-2 cohort.</p>  |
| Was follow-up long enough for outcomes to occur                 | <p>Gezien de korte overlevingsduur die patiënten in de r/r MCL setting hebben, is de follow-up duur van 25,5 maanden afdoende.</p>   |
| Adequacy of follow up of cohorts                                | <p>In de ZUMA-2 studie lijkt geen sprake te zijn van lost to follow-up. In de SCHOLAR-2 studie is niet gerapporteerd hoeveel patiënten lost to follow-up zijn. Patiënten moesten minimaal 12 maanden follow-up data hebben om te worden geïnccludeerd in de studie (<i>immortal time bias</i>). Na 12 maanden is het onzeker hoeveel patiënten loss to follow-up zijn. Dit gebeurde om de strengere inclusiecriteria van klinische studies resulterend in relatief fitte patiënten na te bootsen.</p>  |

## Bijlage 4: GRADE evidence profiel

Indirecte vergelijking brexu-cel versus chemo-/chemo-immunotherapie bij recidiverend of refractair MCL: GRADE evidence profile.

| Certainty assessment |             |              |                |                 |                  |                 | Aantal patiënten |                             | Effect            |                   | Certainty | Importantie |
|----------------------|-------------|--------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|-----------|-------------|
| Aantal studies       | Studieopzet | Risk of bias | Inconsistentie | Indirect bewijs | Onnauwkeurigheid | Andere factoren | brexu-cel        | Chemo-/chemo-immunotherapie | Relatief (95% CI) | Absoluut (95% CI) |           |             |

## Algehele overleving (op basis van een gewogen indirecte vergelijking) (follow up voor brexu-cel: mediaan 25,5 maanden)

|   |                        |                           |              |                           |                      |               |               |               |  |  |                   |          |
|---|------------------------|---------------------------|--------------|---------------------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|--|--|-------------------|----------|
| 2 | non-randomised studies | zeer ernstig <sup>a</sup> | niet ernstig | niet ernstig <sup>b</sup> | ernstig <sup>c</sup> | niet gevonden | 74 deelnemers | 59 deelnemers | <b>HR 0,41</b><br>(0,24 tot 0,71) <sup>d</sup> | Brexu-cel (ZUMA-2):<br><b>mediane OS niet bereikt</b><br>(95% BI 25,9 – nb) <sup>e</sup><br><br>Controlebehandeling (SCHOLAR-2): <b>mediane OS 15,7</b> (95% BI 10,0 – 39,0) | ⊕○○○<br>Zeer laag | CRUCIAAL |
|---|------------------------|---------------------------|--------------|---------------------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|--|--|-------------------|----------|

## Kwaliteit van leven (vastgesteld met: EQ-5D en VAS)

|   |                       |                              |                     |              |                                 |               |   |  |  |  |          |
|---|-----------------------|------------------------------|---------------------|--------------|---------------------------------|---------------|---|--|--|--|----------|
| 1 | observationale studie | zeer ernstig <sup>a, f</sup> | niet van toepassing | niet ernstig | niet te beoordelen <sup>g</sup> | niet gevonden | Gegevens over kwaliteit van leven zijn alleen beschrijvend weergegeven voor brexu-cel. Er was in maand 6 sprake van een significante verbetering op een aantal domeinen van de EQ-5D. Gegevens ontbreken voor de vergelijkende behandeling. |  |  |  | CRUCIAAL |
|---|-----------------------|------------------------------|---------------------|--------------|---------------------------------|---------------|---|--|--|--|----------|

## Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (follow up voor brexu-cel: mediaan 13,4 maanden)

|   |                       |                           |                     |              |                                 |               |               |   |   |   |   |          |
|---|-----------------------|---------------------------|---------------------|--------------|---------------------------------|---------------|---------------|---|---|---|---|----------|
| 1 | observationale studie | zeer ernstig <sup>a</sup> | niet van toepassing | niet ernstig | niet te beoordelen <sup>g</sup> | niet gevonden | 29/74 (39,2%) | - | - | - | - | CRUCIAAL |
|---|-----------------------|---------------------------|---------------------|--------------|---------------------------------|---------------|---------------|---|---|---|---|----------|

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

## Explanations

- a. Het betreft een (gewogen) indirecte vergelijking van twee enkelarmige, niet-gerandomiseerde studies. Hierdoor bestaat er een ernstig risico op bias / residual confounding (met 2 niveaus afgewaardeerd). De Newcastle Ottawa Scale (Bijlage 6) identificeerde geen extra risico's op bias.
- b. De behandelingsamenstelling in het historisch cohort komt niet geheel overeen met de Nederlandse situatie. Zo wordt er in Nederland geen venetoclax gegeven (13% in SCHOLAR-2) en wordt er wel temsirolimus voorgeschreven (0% in SCHOLAR-2). Echter, doordat er geen sprake is van een standaardbehandeling en alle behandelingen suboptimaal zijn met een beperkt levensverlengend effect, wordt er niet afgewaardeerd voor indirect bewijs. Daarnaast worden er in de ZUMA-2 studie patiënten behandeld met brexu-cel in de 2e en 5e lijn, terwijl de verwachte positionering van brexu-cel in Nederland in de 3e en 4e lijn is. Het percentage patiënten dat in de 2e lijn zit (mogelijk fitter) en het percentage patiënten dat in de 5e lijn zit (mogelijk minder fit) is ongeveer even groot en heffen elkaar op. Hierdoor wordt er niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- c. De bovengrens van het 95%-BI doorkruist de klinische relevantiegrens van 0,70.
- d. Gewogen analyse (*propensity score-weighted analysis*) waarin de volgende prognostische factoren zijn meegenomen: leeftijd, mannelijk geslacht, eerdere auto-SCT, aantal voorafgaande behandelingen, behandelduur van BTK-remmer, respons op BTK-remmer en stadium IV ziekte. De ongewogen

effectschatting bedroeg HR 0,46 (95% BI 0,27 – 0,78).

e. In een update van de ZUMA-2 studie bij een mediane follow-up duur van 35,6 maanden was de mediane OS wel bereikt bij 47,4 maanden.

f. Het is niet duidelijk hoeveel patiënten in totaal en per meetmoment de vragenlijsten hebben ingevuld.

g. Er ontbreken gegevens over de vergelijkende behandeling in het SCHOLAR-2 cohort.



## Literatuur

- 5 1. Jain P and Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *American Journal of Hematology* 2019; 94: 710-25.
2. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2016; 127: 1559-63.
3. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: iv62-iv71.
- 10 4. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-65.
5. Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood* 2015; 126: 739-45.
- 15 6. Kumar A, Sha F, Toure A, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J* 2019; 9: 50.
7. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood* 2018; 132: 1647-56.
- 20 8. IKNL. Cijfers over kanker. Incidentie Mantelcellymfoom. 2021. Geraadpleegd op via <https://iknl.nl/nkr-cijfers>.
9. IKNL. Hemato-oncologische zorg in Nederland. 2021. Geraadpleegd op via [https://iknl.nl/getmedia/b28517e6-2145-4bad-97a1-3415e8903cd3/hemato\\_oncologischezorg-in-NL\\_digitaal.pdf](https://iknl.nl/getmedia/b28517e6-2145-4bad-97a1-3415e8903cd3/hemato_oncologischezorg-in-NL_digitaal.pdf).
- 25 10. HOVON. Mantelcellymfoom 2017. Geraadpleegd op via [https://www.hovon.nl/\\_asset/\\_public/TreatmentGuidelines/TreatmentGuidelines\\_Lymphoma/Richtlijn-website-MCL-11-10-2017.pdf](https://www.hovon.nl/_asset/_public/TreatmentGuidelines/TreatmentGuidelines_Lymphoma/Richtlijn-website-MCL-11-10-2017.pdf).
11. Spanjaart AM, Kersten MJ, Minnema MC, et al. CD19-gerichte CAR-T-celbehandeling voor DLBCL in Nederland en de rol van de landelijke CAR-T-tumorboard: wat is anti-CD19-CAR-T-celbehandeling en komt mijn patiënt hiervoor in aanmerking? *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2021; 18.
- 30 12. Dinmohamed AG. Outcomes of MCL patients after ibrutinib: a population-based study 2021.
13. Zorginstituut. Pakketadvies sluisgeneesmiddel axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor volwassenen met recidiverend of refractair DLBCL en PMBCL na 2 of meer lijnen systemische therapie 2019.
- 35 14. Zorginstituut. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tisagenlecleucel (Kymriah®) voor volwassenen met recidief of refractair DLBCL na 2 of meer lijnen systemische therapie 2019.
- 40 15. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1331-42.
16. Petersohn S, Salles G, Wang M, et al. Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. *J Med Econ* 2022; 25: 730-40.
- 45 17. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol* 2022: Jco2102370.
18. CHMP. EPAR Tecartus®. 2021.
- 50 19. Precision Heor. Indirect Comparison of KTE-X19 versus Standard of Care for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated with Bruton

Tyrosine Kinase Inhibitors using Real-World Data from Europe 2021.  
20. CHMP. SmPC Tecartus®. 2021.



Budgetimpactanalyse van brexucabtagene  
autoleucel (Tecartus<sup>®</sup>) voor de behandeling van  
volwassen patiënten met recidiverend of  
refractair (r/r) mantelcellymfoom (MCL) na twee  
of meer lijnen systemische therapie, waaronder  
een BTK-remmer

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer  
specialistische geneesmiddelen

Datum 15 augustus 2022

Status Definitief

## Colofon

|            |                                  |
|------------|----------------------------------|
| Zaaknummer | 2021032228                       |
| Volgnummer | 2022016441                       |
|            | AWaal@zinl.nl                    |
| Auteur(s)  | mevr. L.M. Huis in 't Veld       |
| Afdeling   | Sector Zorg, afdeling Pakket     |
| Fabrikant  | Gilead Sciences Netherlands B.V. |





## Inhoud

### **Colofon—1**

|          |                                   |
|----------|-----------------------------------|
| <b>1</b> | <b>Inleiding—5</b>                |
| 1.1      | Geregistreerde indicatie—5        |
| 1.2      | Plaats in het behandelalgoritme—5 |
| <b>2</b> | <b>Uitgangspunten—7</b>           |
| 2.1      | Aantal patiënten—7                |
| 2.2      | Substitutie—8                     |
| 2.3      | Kosten per patiënt per jaar—9     |
| 2.4      | Aannames—14                       |
| <b>3</b> | <b>Budgetimpactanalyse—15</b>     |
| 3.1      | Budgetimpact: basecase—15         |
| 3.2      | Budgetimpact: scenario—16         |
| <b>4</b> | <b>Conclusie—17</b>               |
| <b>5</b> | <b>Referenties—19</b>             |



## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische gelijke/meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling.

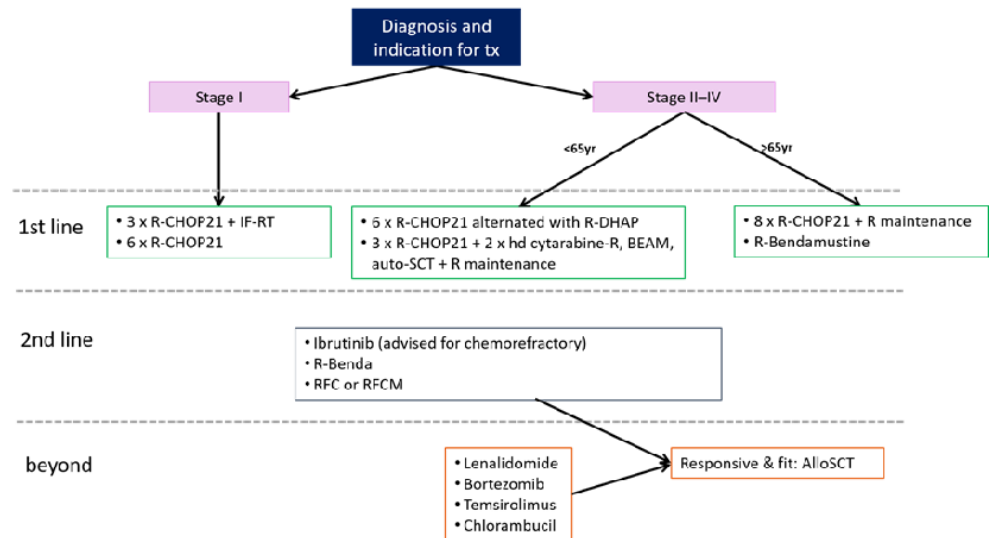
### 1.1 Geregistreerde indicatie

Brexucabtagene autoleucel (hierna: brexu-cel) is geregistreerd voor 'de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Bruton's tyrosine kinase (BTK) remmer [1]'.

### 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Mantelcellymfoom (MCL) is een subtype van non-hodgkinlymfoom. Het betreft een maligne transformatie van B lymfocyten in de buitenste rand van het lymfeklierfollikel, de mantel zone genoemd. MCL kent over het algemeen een snel progressief verloop, met slechts een tijdelijke respons op chemotherapie en een hoge kans op recidieven resulterend in een slechte lange termijn prognose [2].

De huidige behandelstandaard van MCL bestaat volgens de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) uit de behandelingen weergegeven in **Figuur 1** [3]. Brexu-cel is geïndiceerd voor patiënten die eerder een BTK remmer (in Nederland is dit ibrutinib) hebben ontvangen. Voor deze specifieke groep patiënten wordt er geen specifiek behandeladvies gegeven in de richtlijn en resteren eigenlijk alleen de reeds weergegeven behandelopties (voor zover de patiënt deze niet al eerder heeft ontvangen). In de praktijk zal de arts voor de individuele patiënt een keuze maken uit de nog beschikbare opties.



**Figuur 1: Huidige behandelstandaard MCL**

De voorgestelde plaats van brexu-cel in de behandeling is in de derde lijn of later, waarbij een BTK-remmer in een eerdere lijn is gebruikt, voor fitte patiënten met r/r MCL. De immuun effector cell (IEC) werkgroep gaat zeer waarschijnlijk in- en exclusiecriteria formuleren voor de selectie van patiënten met de gewenste fitheid voor behandeling met brexu-cel, dit is ook gedaan voor axicabtagene cilioleucel (Yescarta®) bij r/r DLBCL of PMBCL.

## 2 Uitgangspunten

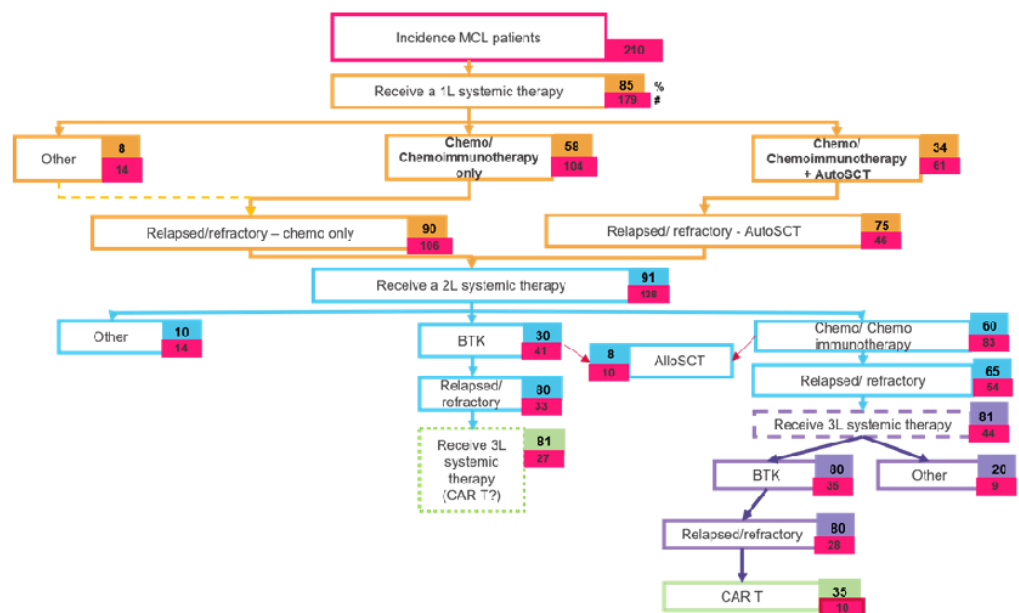
### 2.1 Aantal patiënten

#### Incidentie en prevalentie

Uit cijfers van het integraal kankercentrum Nederland (IKNL) blijkt dat er gemiddeld 210 MCL diagnoses per jaar zijn. Belangrijk om hierbij te noemen is dat deze data gaat over MCL algemeen, er is hier niet specifiek gekeken naar volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie waaronder een BTK-remmer [4]. Daarnaast blijkt uit een andere rapportage van IKNL (uitgevoerd op verzoek van de registratiehouder) dat in de periode van 2015-2018 er 134 patiënten met MCL met ibrutinib behandeld werden. Hiervan ontvingen 33 patiënten na falen op ibrutinib een volgende behandeling [5].

#### Aantal patiënten

In de afwezigheid van voorkeursbehandelingen in de richtlijn MCL van de HOVON en specifieke gegevens in de literatuur omtrent het aantal patiënten per stap van het behandelingschema, wordt het aantal patiënten die in aanmerking komen voor brexucel gebaseerd op de input van drie Nederlandse klinische experts van de HOVON [6]. Op basis van hun inschatting komen er maximaal 37 patiënten per jaar in aanmerking voor behandeling met brexu-cel. Zie *Figuur 2*.



**Figuur 2: Nederlandse behandelpraktijk r/r MCL (inclusief brexu-cel)**

Gezien het feit dat de IKNL data 2015-2018 relatief oude data zijn en de drie klinische experts zeer recent input hebben gegeven voor de patiëntenaantallen, zal er worden gerekend met 37 patiënten. Dit is met de kanttekening, zoals al eerder genoemd, dat in de klinische praktijk mogelijk niet alle patiënten behandeld worden op basis van fitheid in de verwachte IEC werkgroep in- en exclusiecriteria. Het is onzeker om hoeveel patiënten het dan precies gaat, mede omdat deze criteria nog

niet bekend zijn. Om deze reden wordt gerekend met het maximale aantal patiënten.

#### Marktverdeling

De registratiehouder schat in dat het marktaandeel van brexu-cel 35% is in jaar 1, 45% in jaar 2 en 60% in jaar 3, dit is gebaseerd op de uptake en marktaandelen van axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta®) bij de behandeling van volwassen patiënten met r/r diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie. Aangenomen wordt dat de uptake van brexu-cel hiermee vergelijkbaar zal zijn. Echter werd in de BIA van axi-cel destijds een marktpenetratie van 67%, 80% en 90% aangehouden. De percentages gebruikt in de BIA van axi-cel zijn als uitgangspunt genomen. De registratiehouder geeft aan dat de huidige marktpenetratie van axi-cel niet zo hoog is als destijds geschat, onder meer omdat veel patiënten niet in aanmerking komen voor een dergelijke behandeling. Daarom neemt het Zorginstituut aan dat, gebaseerd op de marktpenetratie van axi-cel, de marktpenetratie 60%, 70% en maximaal 80% is in respectievelijk jaar 1 tot en met 3.

Er worden verschillende T-cel-gerelateerde behandelingen verwacht in de komende jaren. Het is vooralsnog onduidelijk hoe de marktverdeling tussen brexu-cel en andere T-cel gerelateerde behandelingen zal zijn in de komende jaren. Er wordt in dit rapport van uitgegaan dat de opname van brexu-cel binnen de CAR T producten van MCL op dit moment 100% zal zijn.

In Tabel 1 wordt het aantal patiënten dat daadwerkelijk met brexu-cel behandeld wordt samengevat.

Tabel 1: Aantal patiënten dat behandeld wordt

|  | Jaar 1 | Jaar 2 | Jaar 3 |
|--|--------|--------|--------|
| Aantal patiënten in aanmerking           | 37     | 37     | 37     |
| Marktpenetratie                          | 60%    | 70%    | 80%    |
| Aantal te behandelen patiënten brexu-cel | 22     | 26     | 30     |

#### Indicatieverbreding en off-label gebruik

Op dit moment loopt de ZUMA-3 studie, waarin volwassen patiënten met r/r acute lymfatische leukemie (ALL) zijn geïncludeerd. De verwachte Europese goedkeuring voor deze nieuwe indicatie is in het derde kwartaal van 2022 [7]. Toekomstige ontwikkelingen worden niet meegenomen in de berekening van de huidige BIA, onder meer door de tijd tussen Europese goedkeuring en Nederlandse vergoeding (bij axi-cel was dit bijna 2 jaar). Gezien de IEC in- en exclusiecriteria zal er geen risico op off-label gebruik zijn.

## 2.2

### Substitutie

Voor de patiëntengroep r/r MCL die een nieuwe behandeling nodig heeft na falen op ibrutinib is er in de richtlijn geen geadviseerde standaardbehandeling opgenomen. De arts zal in de praktijk per patiënt kijken wat de beschikbare opties zijn. De samenstelling van de standaardbehandeling (SoC) is gebaseerd op een systematische literatuurstudie en meta-analyse zoals beschreven in Petersohn et al. (2022) en bijgesteld naar de Nederlandse situatie op basis van een validatie met een Nederlandse klinische expert [8, 9].

De beroepsgroep geeft aan dat slechts een beperkt deel van de patiënten met r/r MCL na ibrutinib en falen op brexu-cel nog een SoC behandeling krijgt. De prognose

voor deze groep is somber. Er zijn hier verder geen data voor, gebaseerd op de ervaring met DLBCL en early access programma zal minder dan 25% van deze patiënten nog in aanmerking komen voor een behandeling. Dit wordt verder niet meegenomen in de berekeningen van de BIA.

In **Tabel 2** staat de samenstelling van de huidige behandelingen weergegeven met een verdeling van patiënten. Met de toevoeging van brexu-cel aan de huidige standaardbehandelingen zoals weergegeven in **Tabel 2**, zal de verdeling van patiënten over de behandelingen ook veranderen.

**Tabel 2: Samenstelling huidige behandeling (met en zonder brexu-cel)**

| Geneesmiddel                 | Zonder brexu-cel | Met brexu-cel      |                    |                    |
|------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                              | % patiënten      | % patiënten jaar 1 | % patiënten jaar 2 | % patiënten jaar 3 |
| Rituximab                    | 95%              | 64,7%              | 59,6%              | 54,6%              |
| Bendamustine                 | 35%              | 23,8%              | 22,0%              | 20,1%              |
| Cytarabine                   | 32,5%            | 22,1%              | 20,4%              | 18,7%              |
| Lenalidomide                 | 15,9%            | 10,8%              | 10,0%              | 9,1%               |
| Bortezomib                   | 6,4%             | 4,4%               | 4,0%               | 3,7%               |
| Doxorubicine (Anthracycline) | 3,2%             | 2,2%               | 2,0%               | 1,8%               |
| brexu-cel                    | 0,0%             | 60%                | 70%                | 80%                |
| Totaal                       | 188%             | 188%               | 188%               | 188%               |

\*Het aantal patiënten kan optellen tot boven 100% omdat een patiënt meerdere geneesmiddelen tegelijk in een behandeling kan ontvangen. Percentage toegepast op de kosten.

\*\*Voorbeeld: Rituximab jaar 1 toevoeging brexu-cel:  $64,7\% = 95\% - 60\% (\text{brexu-cel}) * 95\% / \text{som} (95\% + 35\% + 32,5\% + 15,9\% + 6,4\% + 3,2\%)$ .

## 2.3

### Kosten per patiënt per jaar

#### Brexu-cel

De kosten van brexu-cel bedragen €360.000 en dit betreft een eenmalige behandeling. Kosten voor aferese, ziekenhuisopname, toediening, follow-up en monitoring worden niet meegenomen, dit is gelijk aan de BIA's van axi-cel en tisagenlecleucel (tisa-cel, Kymriah®) [10, 11]. De kosten voor de conditionerende lymfodepletie chemotherapie (cyclofosfamide en fludarabine) en overbruggingschemotherapie (rituximab, bendamustine en cytarabine) worden wel meegenomen. De kosten voor deze geneesmiddelen zijn verkregen vanuit de taxen van maart 2022. Er wordt in de basecase gerekend met de aanname dat alle patiënten die in aanmerking komen ook daadwerkelijk behandeld worden met brexu-cel. In een scenario wordt in lijn met de ZUMA-2 studie uitgegaan dat 92% een infusie met brexu-cel krijgt. De beroepsgroep heeft aangegeven dat patiënten die niet in aanmerking komen voor een infusie met brexu-cel, mogelijk in aanmerking komen voor een palliatieve behandeling en/of SoC. Het Zorginstituut neemt daarom aan dat deze patiënten een behandeling met SoC krijgen. Tot slot wordt er in beide scenario's rekening gehouden met herbehandeling, in de ZUMA-2 studie ontving 7,4% van de patiënten tweemaal brexu-cel [12].

De conditionerende lymfodepletie chemotherapie bestaat uit één cyclus van 3 dagen. Het regime bestaat uit cyclofosfamide (500 mg/m<sup>2</sup>/dag) en fludarabine (30 mg/m<sup>2</sup>/dag). De AIP voor cyclofosfamide bedraagt €16,55 voor een flacon van 1000mg. De aanbevolen dosering is 500 mg/m<sup>2</sup>/dag. In de ZUMA-2 studie wordt een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,98 m<sup>2</sup> gerapporteerd [12]. Dit houdt in dat er afgerond 3 flacons van 1000mg nodig zijn voor het hele regime (1 flacon per



dag). De totale kosten voor cyclofosfamide bedragen €49,65 (€16,55 \* 3 flacons). De AIP voor fludarabine bedraagt €120,55 per 2ml flacon van 25 mg/ml. De aanbevolen dosering is 30 mg/m<sup>2</sup>/dag. Dit houdt in dat er afgerond 2 flacons per dag nodig zijn, wat neerkomt op 6 flacons voor het hele regime van 3 dagen. De totale kosten voor fludarabine bedragen €723,30 (€120,55 \* 6 flacons). De totale kosten per patiënt voor conditionerende chemotherapie bestaande uit een cyclofosfamide/fludarabine regime bedragen €49,65 + €723,30 = **€772,95**. In de ZUMA-2 studie wordt niets gemeld over hoeveel patiënten een conditionerende chemotherapie ontvingen. In de basecase wordt aangenomen dat alle patiënten (100%) deze chemotherapie ontvangen en in een scenario wordt aangenomen dat alleen de patiënten die brexu-cel hebben ontvangen (92%) deze behandeling ondergaan. Dit betekent dat de kosten voor deze behandeling in de scenarioanalyse na correctie **€711,11** (€772,95 \* 92%) bedragen.

Het behandelingschema van de overbruggingschemotherapie is gelijk aan die van rituximab, bendamustine en cytarabine zoals weergegeven in de SoC behandelingen in **Tabel 4**.

De AIP per eenheid van rituximab bedraagt €978,45 (500 mg) en €195,69 (100 mg). Per toediening is er afgerond 750 mg nodig (375mg/m<sup>2</sup> \* 1,98 m<sup>2</sup>), wat neerkomt op €1.565,52 (3x €195,69 + 1x €978,45). Per cyclus wordt rituximab eenmaal toegediend.

De AIP per eenheid van bendamustine bedraagt €48,94 (25 mg) en €204,23 (100mg). Per toediening is er afgerond 140 mg nodig (70 mg/m<sup>2</sup> \* 1,98 m<sup>2</sup>), wat neerkomt op €302,12 (2x €48,94 + 1x €204,23). Per cyclus wordt bendamustine tweemaal toegediend, de kosten van een cyclus bendamustine komen daarmee uit op €604,24.

De AIP per eenheid van cytarabine bedraagt €2,88 (100 mg), €14,51 (500 mg) en €29,05 (1000mg). Per toediening is er afgerond 1600 mg nodig (800 mg/m<sup>2</sup> \* 1,98 m<sup>2</sup>), wat neerkomt op €46,44 (1x €2,88 + 1x €14,51 + 1x €29,05). Per cyclus wordt cytarabine driemaal toegediend, de kosten van een cyclus cytarabine komen daarmee uit op €139,32. De totale kosten voor een cyclus overbruggingschemotherapie bedragen **€2.309,08** (€1.565,52 + €604,24 + €139,32).

Dit regime geldt alleen als overbrugging voor de tijd die nodig is voor het produceren van brexu-cel, in de ZUMA-2 studie was dit 16 dagen [12]. Hierdoor zullen de patiënten die deze therapie ontvangen één cyclus met deze middelen behandeld worden tot zij brexu-cel toegediend krijgen. De overbruggingschemotherapie wordt voor 36,8% van de patiënten gerekend in overeenstemming met het percentage patiënten dat in de ZUMA-2 studie deze chemotherapie kreeg [12]. Dit geldt zowel in de basecase als scenario. Deze kosten bedragen **€849,74** (€2.309,08 \* 36,8%).

*Net als in het farmaco-economische rapport heeft het Zorginstituut een vraag over de overbruggingstherapie. Het Zorginstituut merkt op dat in de EPAR en de ZUMA-2 studie wordt aangegeven dat de overbruggingstherapie bestaat uit dexamethason, ibrutinib en acalabrutinib [13]. Dit wordt ook op deze manier besproken in het farmacotherapeutische rapport van brexu-cel. Het Zorginstituut ziet graag een toelichting van de registratiehouder voor de discrepantie tussen het FE en BIA en de overige rapporten: FT, ZUMA-2 studie en de EPAR [12, 13]. De beroepsgroep geeft aan dat er meer gebruik zal worden gemaakt van de overbruggende therapieën zoals genoemd in de BIA en FE-rapport: rituximab, bendamustine of cytarabine. Met name omdat ibrutinib als overbruggingstherapie minder voor de hand ligt, omdat het patiënten betreft die ibrutinib refractair zijn. Dit kritiekpunt komt daarmee te vervallen*

Vaak gaat een behandeling met een CAR-T gepaard met bijwerkingen, een veel voorkomende bijwerking is het cytokine release syndroom (CRS). In de ZUMA-2 studie kregen in totaal 91% van de patiënten na behandeling met brexu-cel een CRS (waarvan 76% graad 1 of 2 en 15% van graad  $\geq 3$ ). In de ZUMA-2 studie wordt ook vermeld dat van de behandelde patiënten 59% tocilizumab ontving voor de behandeling van een CRS. In overeenstemming met het farmaco-economische rapport wordt gerekend met 4 doses (1 dosis per dag) van 8mg/kg op basis van 82 kg, zonder vial sharing. De AIP per eenheid van tocilizumab bedraagt €131,49 (20mg/ml flacon 4ml, ofwel 80mg). Per toediening is er afgerond 656 mg nodig (8mg/kg \* 82 kg), wat neerkomt op €1.078,22 (656mg/80mg = 8,2 flacons \* €131,49). In totaal wordt tocilizumab viermaal toegediend, de totale kosten komen daarmee uit op **€4.312,87**. Gecorrigeerd voor aantal patiënten die tocilizumab toegediend kregen voor behandeling van CRS bedragen de kosten **€2.544,59** (€4.312,87\* 59%).

Tot slot wordt in de ZUMA-2 studie gezien dat 7,4% van de patiënten een herbehandeling met brexu-cel ondergingen. De kosten hiervan inclusief de kosten van brexu-cel, conditioneringstherapie, overbruggingstherapie en kosten voor behandeling van bijwerkingen worden meegenomen en bedragen **€26.948,38** (=(360.000 + 772,95 + 849,74 + 2.544,59) \* 7,4%). In de scenarioanalyse wordt rekening gehouden met de patiënten die daadwerkelijk met brexu-cel behandeld zijn. In de ZUMA-2 studie was dit 92% van de patiënten. Als hiervoor wordt gecorrigeerd komt de herbehandeling uit op **€24.812,60**.

Een totaal overzicht van de kosten die samenhangen met de behandeling van brexu-cel zijn samengevat in **Tabel 3**. In een scenarioanalyse is een correctie toegepast voor het feit dat niet alle patiënten op brexu-cel het volledige behandelalgoritme volgen, zoals geobserveerd in de ZUMA-2 studie. De correctiepercentages worden in onderstaande **Tabel 3** weergegeven.

**Tabel 3: Overzicht kosten per patiënt voor toepassing van brexu-cel in behandeling van r/r MCL**

|  | CAR-T     | Conditioneringschemotherapie  |                            | Overbruggingschemotherapie                         |  |  | Behandeling CRS                |
|--|-----------|---|----------------------------|--|--|--|--------------------------------|
|  | Brexu-cel | fludarabine   | cyclofosfamide             | rituximab  | bendamustine   | cytarabine   | tocilizumab                    |
| Dosering                                   | Eenmalig  | 30 mg/m <sup>2</sup> /dag   | 500 mg/m <sup>2</sup> /dag | 375 mg/m <sup>2</sup>                              | 70 mg/m <sup>2</sup>                                 | 800 mg/m <sup>2</sup>                                | 8mg/kg                         |
| behandelduur                               | n.v.t.    | 3 dagen   | 3 dagen                    | 1 cyclus (max 16 dagen)<br>1 toediening per cyclus | 1 cyclus (max 16 dagen) 2<br>toedieningen per cyclus | 1 cyclus (max 16 dagen) 3<br>toedieningen per cyclus | 4 dagen                        |
| BSA (m <sup>2</sup> )/<br>gewicht (kg)     | n.v.t.    | 1,98  | 1,98                       | 1,98   | 1,98   | 1,98   | 82                             |
| AIP per stuk                               | €360.000  | €120,55 fl. 50<br>mg  | €16,55 fl. 1000<br>mg      | €195,69 fl. 100 mg en<br>€978,45 fl. 500 mg        | €48,94 fl. 25 mg en<br>€204,23 fl. 100 mg            | €2,88, €14,51, €29,05 fl.<br>100, 500 en 1000mg      | €131,49 (20<br>mg/ml, fl. 4ml) |
| Kosten<br>behandeling                      | €360.000  | €723,30   | €49,65                     | €1.565,52  | €604,24  | €139,32**  | €1.078,22                      |
| Kosten<br>combinatie<br>therapie           | €360.000  | €772,95   |                            | €2.309,08  |  |  | €4.312,87                      |
| Weging aantal<br>patiënten*                | 92%       | 92%   |                            | 36,8%  |  |  | 59%                            |
| Kosten na<br>weging                        | €331.200. | €711,11   |                            | €849,74  |  |  | €2.544,59                      |
| Totaalkosten<br>behandeling per<br>patiënt |           | € 364.167,29 (zonder herbehandeling)<br>€ 391.115,67 (inclusief herbehandeling) |                            |  |  |  |                                |
| Totaalkosten<br>met weging<br>(scenario)   |           | € 340.443,58 (zonder herbehandeling)<br>€ 365.256,18 (inclusief herbehandeling) |                            |  |  |  |                                |

\*blauwe vlak is weging van patiënten die brexu-cel daadwerkelijk toegediend kregen (92%) naar ZUMA-2 studie, dit betreft een scenarioanalyse. De overige 8% krijgt een behandeling met SoC (8% van totale kosten SoC €64.226,55 = €5.138). In de basecase wordt aangenomen dat 100% van de patiënten de behandelingen rondom brexu-cel ondergaan.

\*\*voorbeeldberekening: cytarabine: per toediening afgerond 1600 mg nodig (800 mg/m<sup>2</sup> \* 1,98 m<sup>2</sup>) = €46,44 (1x €2,88 + 1x €14,51 + 1x €29,05). Per cyclus wordt cytarabine driemaal toegediend €46,44 \* 3 = €139,32.

### Standaardbehandeling (SoC)

In **Tabel 4** wordt een overzicht van de SoC met bijhorende dosering en kosten weergegeven. De kosten voor de afzonderlijke geneesmiddelen zijn verkregen vanuit de taxen van maart 2022.

**Tabel 4: Kosten voor standaardbehandelingen (SoC)**

| Geneesmiddel                 | Doserin g*            | Dosis per eenheid | Eenheid / verpakking | Prijs verpakking | Prijs eenheid | Benodigde eenheid | Totale kosten / behandeling |
|------------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------|------------------|---------------|-------------------|-----------------------------|
| Rituximab                    | 375 mg/m <sup>2</sup> | 100 mg            | 2                    | €391,38          | €195,69       | 3                 | € 1.565,52                  |
|                              |                       | 500 mg            | 1                    | €978,45          | €978,45       | 1                 |                             |
| Bendamustine                 | 70 mg/m <sup>2</sup>  | 25 mg             | 5                    | €244,72          | €48,94        | 2                 | € 302,12                    |
|                              |                       | 100 mg            | 5                    | €1.021,17        | €204,23       | 1                 |                             |
| Cytarabine                   | 800 mg/m <sup>2</sup> | 100 mg            | 1                    | €2,88            | €2,88         | 1                 | € 46,44                     |
|                              |                       | 500 mg            | 1                    | €14,51           | €14,51        | 1                 |                             |
|                              |                       | 1000 mg           | 1                    | €29,05           | €29,05        | 1                 |                             |
| Lenalidomide                 | 25 mg                 | 25 mg             | 1                    | € 117,44         | € 117,44      | 1                 | € 117,44                    |
| Bortezomib                   | 1,3 mg/m <sup>2</sup> | 3,5               | 1                    | €447,06          | €447,06       | 1                 | € 447,06                    |
| Doxorubicine (Anthracycline) | 60 mg/m <sup>2</sup>  | 10 mg             | 1                    | €9,72            | €9,72         | 2                 | € 116,68                    |
|                              |                       | 50 mg             | 1                    | €48,62           | €48,62        | 2                 |                             |

\*in de BIA wordt een gemiddelde BSA van 1,98 m<sup>2</sup> aangenomen voor het berekenen van de benodigde dosis.

Het aantal behandelingen per jaar is gebaseerd op de behandelingschema's. De meeste behandelingen hebben een maximum aantal cycli waarvan de behandeling nooit langer duurt dan 1 jaar. Voor de overige behandelingen kan de behandeling doorlopen tot er progressie optreedt. De percentages weergegeven in **Tabel 5** zijn gebaseerd op het kosteneffectiviteitsmodel, waar de tijd op behandeling gelijk is gesteld aan de progressievrije overleving per jaar van de SoC arm in het model.

*Over tabel 5 heeft het Zorginstituut een vraag aan de registratiehouder. Er wordt verwezen naar de progressievrije overleving van de SoC arm. Deze getallen zijn echter niet te achterhalen in het Excel model behorende bij het FE rapport. Als de getallen worden afgelezen van figuur 18 van het dossier ingediend door de registratiehouder valt op dat het percentage progressievrij in jaar 1 eerder rond de 50% ligt in plaats van 61%. Het Zorginstituut wil een uitgebreide toelichting bij de openstaande vragen: waar in het Excel model kunnen deze exacte gegevens gevonden worden en moet op basis van figuur 18 het %PFS niet naar beneden bijgesteld worden?*

**Tabel 5: Overzicht van aantal behandelingen en % progressievrije patiënten per jaar**

| Geneesmiddel  | Jaar 1 |                     | Jaar 2 |                     | Jaar 3 |                     |
|---------------|--------|---------------------|--------|---------------------|--------|---------------------|
|               | % PFS  | Behandelingen/ jaar | % PFS  | Behandelingen/ jaar | % PFS  | Behandelingen/ jaar |
| Rituximab*    | 61,7   | 6                   | nvt    |                     | nvt    |                     |
| Bendamustine* | 61,7   | 12                  | nvt    |                     | nvt    |                     |
| Cytarabine*   | 61,7   | 18                  | nvt    |                     | nvt    |                     |

|               |      |     |      |     |      |     |
|---------------|------|-----|------|-----|------|-----|
| Lenalidomide  | 61,7 | 274 | 23,2 | 274 | 11,5 | 274 |
| Bortezomib*   | 61,7 | 36  | nvt  |     | nvt  |     |
| Anthracycline | 61,7 | 18  | 23,2 | 18  | 11,5 | 18  |

\*behandelingen met een maximum aantal cycli in het label waarvan de behandeling nooit langer duurt dan 1 jaar.

Samenvattend worden de kosten voor alle SoC behandelingen als volgt berekend, lenalidomide wordt als voorbeeld gebruikt. Lenalidomide in jaar 2 (in een wereld zonder brexu-cel) komt hiermee uit op 37 patiënten \* 61,7% PFS \* 15,9% van patiënten \* 274 behandelingen per jaar \* €117,44 per behandeling (jaar 1) + 37 patiënten \* 23,2% PFS \* 15,9% van patiënten \* 274 behandelingen per jaar \* €117,44 per behandeling (jaar 2) = €160.640,63.

#### Kosten buiten farmaciebudget

De kosten voor onder andere aferese en ziekenhuisopnames worden in de BIA niet meegenomen omdat het geen directe geneesmiddelen betreffen. Echter heeft een patiënt altijd deze behandeling nodig voordat brexu-cel geproduceerd en teruggeplaatst kan worden. De kosten van aferese zijn €11.732 (DBC product 191011). Dit betekent dat kosten van aferese bij de behandeling met brexu-cel voor r/r MCL patiënten uitkomen op €434.084 (37 x €11.732) [14]. Voor de toediening van en monitoring na brexu-cel is altijd hospitalisatie nodig, in overeenstemming met de budgetimpactanalyse van de cilta-cel (Carvykti®), een CAR-T, bij patiënten met r/r multipel myeloom (MM) wordt een periode van 14 dagen in acht genomen. De kosten van de 14 dagen hospitalisatie bedragen € 9.291,05. Daarnaast gaat een graad ≥3 CRS gepaard met een opname op de intensive care (IC), de kosten van een opnamedag op de IC bedragen €1.330,43. De kosten hiervoor zijn uit de kostenhandleiding afgeleid (kosten hospitalisatie hematologie afdeling en opname IC) en geïndexeerd naar 2021 [15]. Tot slot is de groep CAR-T behandelingen een vernieuwende stroom in het oncologische behandellandschap. Dit vereist personele inzet in de zin van hooggekwalificeerd personeel en nieuwe kennis of training van deze mensen op dit gebied.

## 2.4

### Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er komen jaarlijks 37 incidentie patiënten in aanmerking voor brexu-cel.
- Er vindt geen concurrentie plaats tussen brexu-cel en toekomstige CAR-T producten gedurende de komende 3 jaar.
- De marktpenetratie bedraagt 60%, 70% en 80% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3.
- De kosten voor patiënten die falen op brexu-cel en daarna een behandeling starten worden niet meegenomen.
- De tijd op behandeling wordt gelijkgesteld aan de progressievrije toestand van de SoC arm.
- Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.

### 3 Budgetimpactanalyse

#### 3.1 Budgetimpact: basecase

In dit hoofdstuk staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer brexu-cel aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. In **Tabel 6** worden de kosten weergegeven in een wereld zonder brexu-cel en in **Tabel 7** de kosten in een wereld met brexu-cel. **Tabel 8** geeft vervolgens het verschil weer tussen deze tabellen.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 6: Kosten zonder brexu-cel**

| kosten naar verdeling SoC<br>ZONDER brexu-cel | jaar 1       | jaar 2       | jaar 3       |
|---|--------------|--------------|--------------|
| rituximab                                     | €203.701,21  | € 203.701,21 | € 203.701,21 |
| bendamustine                                  | € 28.966,22  | € 28.966,22  | € 28.966,22  |
| cytarabine                                    | € 6.201,66   | € 6.201,66   | € 6.201,66   |
| Lenalidomide                                  | € 116.791,58 | € 160.640,63 | € 182.369,29 |
| Bortezomib                                    | € 23.513,02  | € 23.513,02  | € 23.513,02  |
| anthracycline                                 | € 1.534,19   | € 2.110,20   | € 2.395,63   |
| brexu-cel                                     | € 0          | € 0          | € 0          |
|   |              |              |              |
| totaal  | € 380.708    | € 425.133    | € 447.147    |

**Tabel 7: Kosten met brexu-cel**

| kosten naar verdeling<br>SoC MET brexu-cel | jaar 1         | jaar 2          | jaar 3          |
|--|----------------|-----------------|-----------------|
| rituximab                                  | € 138.690,19   | € 127.855,02    | € 117.019,85    |
| bendamustine                               | € 19.721,68    | € 18.180,92     | € 16.640,17     |
| cytarabine                                 | € 4.222,41     | € 3.892,53      | € 3.562,66      |
| Lenalidomide                               | € 79.517,67    | € 107.039,95    | € 119.522,37    |
| Bortezomib                                 | € 16.008,87    | € 14.758,17     | € 13.507,48     |
| anthracycline                              | € 1.044,55     | € 1.406,09      | € 1.570,06      |
| brexu-cel                                  | € 8.682.767,80 | € 10.129.895,77 | € 11.577.023,73 |
|  |                |                 |                 |
| totaal                                     | € 8.941.973    | € 10.403.028    | € 11.848.846    |

**Tabel 8: De budgetimpact basecase (verschil tabel 6 en 7)**

|  | jaar1 | jaar2 | jaar3 |
|--|-------|-------|-------|
|  |       |       |       |

|                       |             |              |              |
|-----------------------|-------------|--------------|--------------|
| Kosten voor brexu-cel | € 380.708   | € 425.133    | € 447.147    |
| Kosten na brexu-cel   | € 8.941.973 | € 10.403.028 | € 11.848.846 |
| Verschil              | € 8.561.265 | € 9.977.896  | € 11.401.699 |

### 3.2

#### Budgetimpact: scenario

In deze paragraaf worden de resultaten gepresenteerd als de kosten worden gecorrigeerd voor het feit dat niet alle patiënten op brexu-cel het volledige behandelalgoritme volgen, zoals geobserveerd in de ZUMA-2 studie. Tabel 6 blijft in de scenarioanalyse gelijk aan de basecase. In **Tabel 9** worden de gecorrigeerde kosten gepresenteerd. **Tabel 10** geeft vervolgens het verschil weer tussen deze tabellen.

**Tabel 9: Kosten met brexu-cel gecorrigeerd**

| kosten naar verdeling<br>SoC MET brexu-cel | jaar 1         | jaar 2         | jaar 3          |
|--|----------------|----------------|-----------------|
| rituximab                                  | € 138.690,19   | € 127.855,02   | € 117.019,85    |
| bendamustine                               | € 19.721,68    | € 18.180,92    | € 16.640,17     |
| cytarabine                                 | € 4.222,41     | € 3.892,53     | € 3.562,66      |
| Lenalidomide                               | € 79.517,67    | € 107.039,95   | € 119.522,37    |
| Bortezomib                                 | € 16.008,87    | € 14.758,17    | € 13.507,48     |
| anthracycline                              | € 1.044,55     | € 1.406,09     | € 1.570,06      |
| brexu-cel                                  | € 8.108.687,17 | € 9.460.135,03 | € 10.811.582,89 |
|  |                |                |                 |
| totaal                                     | € 8.367.893    | € 9.733.268    | € 11.083.405    |

**Tabel 10: De budgetimpact scenarioanalyse (verschil tabel 6 en 9)**

|                       | jaar1       | jaar2       | jaar3        |
|-----------------------|-------------|-------------|--------------|
| Kosten voor brexu-cel | € 380.708   | € 425.133   | € 447.147    |
| Kosten na brexu-cel   | € 8.367.893 | € 9.733.268 | € 11.083.405 |
| Verschil              | € 7.987.185 | € 9.308.135 | € 10.636.258 |

## 4 Conclusie

Toepassing van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer zal gepaard gaan met kosten die geraamd worden tussen de € 10,6 en €11,4 miljoen in het derde jaar.

Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie 33 patiënten behandeld zullen worden met brexu-cel. De kosten van een eenmalige toediening van brexu-cel bedraagt €360.000. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €391.115,67 (deze kosten zijn inclusief behandeling brexu-cel, conditioneringschemotherapie, overbruggingschemotherapie, behandeling bijwerkingen en mogelijke herbehandeling).

Er bestaat hier onzekerheid over het aantal patiënten met r/r MCL dat daadwerkelijk met brexu-cel behandeld wordt. Dit hangt af van de in- en exclusiecriteria geformuleerd door de IEC-werkgroep. In een scenarioanalyse is een correctie toegepast voor het feit dat niet alle patiënten op brexu-cel het volledige behandelalgoritme volgen, zoals geobserveerd in de ZUMA-2 studie. De kosten per patiënt per jaar van brexu-cel komen in dit scenario uit op €365.256 (deze kosten zijn inclusief behandeling brexu-cel of SoC, conditioneringschemotherapie, overbruggingschemotherapie, behandeling bijwerkingen en mogelijke herbehandeling). Daarnaast is het onzeker wat de marktpenetratie precies is. De invloed van de marktpenetratie op het kostenbeslag is niet onderzocht in deze budgetimpactanalyse.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 15-08-2022.*





## 5 Referenties

1. EMA. Summary of Product Characteristics Tecartus (autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells). 2020.
2. Leukemia en lymphoma society. Mantle cell lymphoma facts. 2014.
3. Stichting Hemato-oncologie voor volwassenen Nederland (HOVON). Richtlijn mantelcellymfoom. 2017.
4. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Mantelcellymfoom 2021 [Available from: <https://iknl.nl/kankersoorten/hemato-oncologie/nkr-cijfers/mcl>].
5. Dinmohamed A.G. Outcomes of MCL patients after ibrutinib - A population-based study. 2021.
6. Gilead. Notulen van een validatie met drie Nederlandse klinische experts van de Nederlandse behandelpraktijk anno 2021 van volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. 2022.
7. Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, Logan AC, Baer MR, Donnellan WB, et al. KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2021;138(1):11-22.
8. Petersohn S, Salles G, Wang M. Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. 2022.
9. Gilead. Notulen van een validatie met een Nederlandse klinische expert ten behoeve van de budgetimpact- en farmaco-economische analyse voor Tecartus voor behandeling volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer.; 2022.
10. Zorginstituut Nederland. Advies herbeoordeling sluisgeneesmiddel axicabtagene ciloleucel (Yescarta®). 2021.
11. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tisagenlecleucel (Kymriah®) bij de behandeling van r/r DLBCL. 2021.
12. Wang ML, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19, an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, in patients (Pts) with relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL): results of the phase 2 ZUMA-2 study. *Blood*. 2019;134:754.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report Tecartus. 2020.
14. NZa. Zorgproducten 2022 [Available from: [https://zorgproducten.nza.nl/ZoekZorgproduct.aspx?ctl00\\_MainContentPlaceHolder\\_ResultsGridChangePage=83](https://zorgproducten.nza.nl/ZoekZorgproduct.aspx?ctl00_MainContentPlaceHolder_ResultsGridChangePage=83)].
15. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, Kanters T, Tan SS. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg In opdracht van Zorginstituut Nederland Geactualiseerde versie. 2015.



Farmaco-economisch rapport brexucabtagene  
autoleucel (Tecartus®) bij de behandeling van  
volwassen patiënten met recidiverend of  
refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of  
meer lijnen systemische therapie, waaronder een  
BTK-remmer

onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 15 augustus 2022

Status Definitief

## Colofon

|                   |                                  |
|-------------------|----------------------------------|
| Zaaknummer        | 2021032228                       |
| Volgnummer        | 2022016007                       |
|                   | AWaal@zinl.nl                    |
| Auteur(s)         | mevr. L.M. Huis in 't Veld       |
| Afdeling          | Sector Zorg, afdeling Pakket     |
| Registratiehouder | Gilead Sciences Netherlands B.V. |



## Inhoud

### Colofon—1

### Samenvatting—5

|          |  |
|----------|--|
| <b>1</b> | <b>Inleiding—11</b>                                |
| 1.1      | Geregistreerde indicatie—11                        |
| 1.2      | Aandoening en verloop van de ziekte—11             |
| 1.3      | Epidemiologie—11                                   |
| 1.4      | Onderzoeksvraag—12                                 |
| <b>2</b> | <b>Methoden—13</b>                                 |
| 2.1      | Patiëntenpopulatie—13                              |
| 2.2      | Interventie—16                                     |
| 2.3      | Vergelijkende behandeling—17                       |
| 2.4      | Klinische uitkomsten—18                            |
| 2.5      | Tijdshorizon—20                                    |
| 2.6      | Analyse techniek—20                                |
| 2.7      | Economisch model—20                                |
| 2.7.1    | Modelstructuur en gezondheidstoestanden—20         |
| 2.7.2    | Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom—21      |
| 2.7.3    | Perspectief—21                                     |
| 2.7.4    | Discontering—21                                    |
| 2.8      | Inputgegevens—22                                   |
| 2.8.1    | Extrapolatie—22                                    |
| 2.8.2    | Utiliteiten—32                                     |
| 2.8.3    | Kosten—34  |
| 2.8.4    | Modelaannames—41                                   |
| 2.9      | Validatie—42                                       |
| 2.9.1    | Validatie van de input data—42                     |
| 2.9.2    | Technische validatie—42                            |
| 2.10     | Gevoeligheids- en scenarioanalyses—42              |
| 2.10.1   | Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)—42    |
| 2.10.2   | Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—42    |
| 2.10.3   | Scenarioanalyses—42                                |
| 2.10.4   | Value Of Information (VOI) analyse—43              |
| 2.11     | Literatuurstudie—44                                |
| <b>3</b> | <b>Resultaten farmaco-economische evaluatie—47</b> |
| 3.1      | Ziektebelasting—47                                 |
| 3.2      | Incrementele en totale effecten—47                 |
| 3.3      | Incrementele en totale kosten—47                   |
| 3.4      | Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—48       |
| 3.5      | Gevoeligheidsanalyses—48                           |
| 3.5.1    | Univariate gevoeligheidsanalyses—48                |
| 3.5.2    | Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—48    |
| 3.5.3    | Scenarioanalyses—49                                |
| 3.5.4    | Value Of Information (VOI) analyse—51              |
| <b>4</b> | <b>Discussie en Conclusies—53</b>                  |
| <b>5</b> | <b>Literatuur—55</b>                               |



## Samenvatting

De minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) is geïndiceerd voor volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

### **Economische Evaluatie**

De registratiehouder heeft een economische evaluatie uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een partitioned survival mixture cure model met een genezingsassumptie na 60 maanden. De studieresultaten gemeten over een periode van 26 maanden (mediane follow-up) zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 50 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

### **Vergelijkende behandeling**

In de economische evaluatie is brexucabtagene autoleucel vergeleken met best ondersteunende zorg (hierna: SoC).

### **Effecten**

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 6,92 QALY per patiënt door inzet van brexu-cel. Bij SoC is dit 1,94 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 4,98 QALYs per patiënt ten opzichte van SoC. Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 8,38 door inzet van brexu-cel, bij SoC zijn dit 2,38 levensjaren. De totale incrementale gezondheidswinst is 6,00 LYGs per patiënt ten opzichte van SoC. Het verschil in effecten wordt voornamelijk veroorzaakt doordat patiënten in de brexu-cel arm langer in leven blijven vergeleken met de SoC arm. Daarnaast bevinden meer patiënten zich in de PFS gezondheidstoestand, wat gepaard gaat met hogere utiliteiten.

### **Kosten**

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €549.381 voor brexu-cel en €44.220 voor SoC. De gemiddelde



incrementele kosten per patiënt bedragen €505.160. De extra kosten worden met name veroorzaakt door de kosten van het geneesmiddel brexu-cel en de bijhorende behandelingen.

### **Kosteneffectiviteit**

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van €84.140 per LYG en van €101.448 per QALY ten opzichte van SoC.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de utiliteit voor de progressievrije gezondheidstoestand. Daarnaast hebben de parameters utiliteiten voor progressievrije gezondheidstoestand (genezing) en progressie gezondheidstoestand ook relatief veel invloed op de hoogte van de ICER.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zijn niet geüpdatet voor de nieuwe distributie in de basecase door de registratiehouder. De ICER van 1.000 simulaties die de registratiehouder deed was €79.306 per QALY. Na de PSA opnieuw te runnen blijft de uitkomst rondom de referentiewaarde van €80.000 per QALY. Dit is een erg groot verschil vergeleken met de deterministische ICER van €101.448 per QALY. De PSA is daarom op dit moment niet bruikbaar.

### **Eindconclusie**

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is, en dat de uitkomsten van de analyse onvoldoende zijn voor besluitvorming.

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden hieronder genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen:

- Er is een redelijk verschil tussen het survival percentage van OS en PFS. De registratiehouder geeft aan dat dit klinisch aannemelijk is omdat patiënten met progressie nog steeds een langdurige respons kunnen hebben voor de algehele overleving. De beroepsgroep geeft aan dat het niet waarschijnlijk is dat patiënten met progressie na brexu-cel nog een lange overleving hebben. Dit is een inconsistentie tussen het model en de klinische praktijk in het voordeel van de brexu-cel arm.
- De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zijn niet geüpdatet voor de nieuwe distributie in de basecase door de registratiehouder. De ICER van 1.000 simulaties die de registratiehouder deed komen rond de €79.306 per QALY uit. Dit is een erg groot verschil met de deterministische ICER van €101.448 per QALY. Bij het opnieuw runnen van deze analyse blijft de uitkomst steeds rondom de referentiewaarde van €80.000 per QALY. De PSA is op dit moment niet bruikbaar.
- In het nieuwe dossier zijn de resultaten van de indirecte medische kosten niet toegevoegd aan de scenarioanalyses voor de nieuwe basecase. Dit is voor dit dossier wel zeer relevant gezien er een langere overleving geclaimd wordt door de registratiehouder.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- Bij het uitvoeren van een indirecte vergelijking op basis van niet gerandomiseerde studies, is er altijd sprake van onzekerheid door onbekende of niet gemeten factoren die mogelijk de uitkomst kunnen beïnvloeden maar niet zijn meegenomen in het model. Dit zorgt voor een grote onzekerheid, en is daarom inferieur aan een directe vergelijking.

Daarnaast is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Het Zorginstituut vindt het niet rechtvaardig om in de basecase uit te gaan van genezing, en dus een mixture cure model. Het Zorginstituut wil dat in de basecase uit wordt gegaan van een standaard PSM zonder genezingsassumptie. Dit dient aangepast te worden door de registratiehouder. Het mixture cure model met genezingsassumptie kan wel in een scenario toegevoegd worden om het effect hiervan op de ICER te laten zien. De keuze van de registratiehouder om uit te gaan van een mixture cure model wordt gedreven door de validatie van experts, aannemelijke cure fracties op basis van eerdere ervaring met een CAR-T in de DLBCL setting en het gebruik van eenzelfde soort model bij de herbeoordeling van axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta®) bij behandeling van DLBCL. Hierbij wil het Zorginstituut benadrukken dat de twee ziektes wel degelijk van elkaar verschillen zoals eerder benoemd, en het de vraag oproept of DLBCL wel generaliseerbaar is voor MCL. In de NICE beoordeling van brexucel in r/r MCL wordt aangegeven dat klinische experts een follow-up van 3 jaar nodig achten om te spreken van betrouwbaar bewijs voor genezing. Gezien er nu follow-up data van iets meer dan 2 jaar (26 maanden) beschikbaar is, brengt dit veel onzekerheid met zich mee. Voor de beoordeling van axi-cel was er iets meer dan 3 jaar follow-up data beschikbaar. Tevens wordt in het farmacotherapeutische dossier niet uitgegaan van een curatie. De registratiehouder geeft aan het op dit punt niet eens te zijn met het Zorginstituut. Er wordt aangegeven dat er recent een data update van ZUMA-2 is gepubliceerd met een mediane follow up van 35,6 maanden (bijna 3 jaar). Echter is deze data niet meegenomen in het kosteneffectiviteitsmodel. Op dit moment wordt de hele kosteneffectiviteitsanalyse dus uitgevoerd op basis van de data van 26 maanden. De registratiehouder heeft de data alleen beschrijvend toegevoegd aan het dossier, de figuren, tabellen en model zijn niet geüpdatet met deze nieuwe data. Juiste implementatie van de nieuwe data in het model en het dossier is noodzakelijk voor de beoordeling. Het Zorginstituut blijft derhalve bij het standpunt dat er met deze data (mediane FU 26 maanden) waarop het kosteneffectiviteitsmodel is gebaseerd, geen curatie geclaimd kan worden. Het is dan ook niet duidelijk voor het Zorginstituut waarom deze data niet zijn meegenomen in het model.
- De OS data van de ZUMA-2 studie is nog immatuur en wordt met deze follow-up van 26 maanden nog niet bereikt. In de nieuwe data cutoff is de OS wel bereikt (mediaan 47,4 maanden), echter zijn deze data zoals eerder genoemd niet toegevoegd aan de analyse. Daarnaast is de PFS niet verzameld in de SCHOLAR-2 studie, deze wordt geschat op basis van een HR. Dit brengt onzekerheid met zich mee aangezien data worden geëxtrapoleerd naar een tijdshorizon van 50 jaar.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 15-08-2022.*



## Afkortingen

|         |   |
|---------|---|
| AIC     | Akaike Information Criterion  |
| AlloSCT | Allogene stamceltransplantatie  |
| ASCT    | Autologe stamceltransplantatie  |
| BIC     | Bayesian Information Criterion  |
| CEAC    | Cost-effectiveness acceptability curve                                      |
| ECOG    | Eastern Cooperative Oncology Group  |
| EVPI    | Expected value of perfect information                                       |
| ICER    | Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio |
| ITT     | Intended-to-treat   |
| LYG     | Life-year gained/gewonnen levensjaar  |
| OS      | Overall survival (algehele overleving)                                      |
| PFS     | Progression Free Survival (Progressie-vrije overleving)                     |
| PSA     | Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse    |
| QALY    | Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar |
| VOI     | Value of information  |
| WAR     | Wetenschappelijke Adviesraad  |
| ZIN     | Zorginstituut Nederland   |



# 1 Inleiding

Op verzoek van de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de pakketbeoordeling specialistische geneesmiddelen.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) voor de indicatie volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

## 1.1 Geregistreerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor brexucabtagene autoleucel (hierna brexu-cel). De geregistreerde indicatie luidt als volgt: Brexu-cel is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Bruton's tyrosine kinase (BTK) remmer [1].

## 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Mantelcellymfoom (MCL) is een subtype van non-hodgkinlymfoom. Het betreft een maligne transformatie van B lymfocyten in de buitenste rand van het lymfeklierfollikel, de mantel zone genoemd. MCL kent over het algemeen een snel progressief verloop, met slechts een tijdelijke respons op chemotherapie en een hoge kans op recidieven resulterend in een slechte lange termijn prognose [2].

## 1.3 Epidemiologie

Uit cijfers van het integraal kankercentrum Nederland (IKNL) blijkt dat er gemiddeld 210 MCL diagnoses per jaar zijn. Belangrijk om hierbij te noemen is dat de data MCL algemeen betreft, er is hier niet specifiek gekeken naar volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie waaronder een BTK-remmer [3]. Daarnaast blijkt uit een andere rapportage van IKNL (uitgevoerd op verzoek van de registratiehouder) dat in de periode van 2015-2018 er 134 patiënten met MCL met ibrutinib behandeld werden. Hiervan ontvingen 33 patiënten na falen op ibrutinib een volgende behandeling [4]. Wanneer het aantal patiënten die in aanmerking komen voor brexu-cel wordt gevalideerd door drie Nederlandse klinische experts van de HOVON. Wordt ingeschat dat maximaal 37 patiënten per jaar in aanmerking komen voor een behandeling met brexu-cel [5].

#### **1.4**

##### **Onderzoeksvraag**

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van brexu-cel in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in brexu-cel in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van brexu-cel ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

## 2 Methoden

### 2.1 Patiëntenpopulatie

In dit rapport staat de volgende patiëntengroep centraal: volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (r/r MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer.

#### ZUMA-2 studie (brexu-cel)

De ZUMA-2 studie wordt als uitgangspunt genomen voor het opstellen van het model. Dit betreft een lopende (niet meer inkluderende), multicenter, niet vergelijkende, open label fase 2 studie van brexu-cel. Van het totale aantal deelnemers aan de studie werd 3% gerekruteerd in Nederland, het overgrote deel van de patiënten werd gerekruteerd in de Verenigde Staten (91%) [6].

De studie bestond uit twee dosis cohorten: cohort 1 (N=74) met een dosering van  $2 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-T cellen per kg en cohort 2 (N=17) met een dosering van  $0,5 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-T cellen per kg. De geregistreerde dosis van brexu-cel is gelijk aan cohort 1, om deze reden is deze data gebruikt in de basecase van het model (26 maanden data; cutoff date 31-12-2020). Om een vergelijking te maken tussen de patiënten afkomstig uit de ZUMA-2 studie en de Nederlandse patiënten populatie heeft de registratiehouder IKNL data aan de tabel toegevoegd (zie **Tabel 1**). In het model wordt de ITT populatie (N=74) als uitgangspunt genomen, deze patiënten hebben niet allemaal brexu-cel daadwerkelijk ontvangen. In een scenarioanalyse wordt de impact van de veiligheid (safety) populatie (N=68) in plaats van de ITT populatie onderzocht. Dit zijn patiënten die na aferese ook daadwerkelijk brexu-cel toegediend hebben gekregen.

**Tabel 1: Vergelijking tussen baseline karakteristieken in studie/gemodelleerde populatie (ZUMA-2) en Nederlandse patiënten populatie (IKNL).**

| Parameters                      | Trial population (ZUMA-2 intention-to-treat population) N=74 | Modelled population (ZUMA-2 intention-to-treat population) N=74 | Dutch population in IKNL database in 2015-2018 N=33 |
|---------------------------------|--|---|---|
| Male (%)                        | 84%  | 84%   | 67%   |
| Mean age (years)                | 63,7   | 63,7  | Niet gerapporteerd                                  |
| Median age (years)              | 65   | 65  | 73  |
| Mean bodyweight (kg)            | 81,8   | 81,8  | Niet gerapporteerd                                  |
| Mean body surface area (m2)     | 1,98   | 1,98  | Niet gerapporteerd                                  |
| ECOG performance score of 0 (%) | 63,5%  | 63,5%   | 24%   |
| Disease stage IV (%)            | 86,5%  | 86,5%   | 42%   |
| Received autologous SCT (%)     | 42%  | 42%   | 30%   |
| Number of prior therapies       | 3,3  | 3,3   | 2   |

Uit de vergelijking valt op te maken dat de patiëntenpopulatie in de ZUMA-2 studie verschilt van de Nederlandse patiëntenpopulatie zoals gezien in de IKNL database. In de ZUMA-2 studie zijn de patiënten jonger (mediaan 65 vs. 73 jaar), voornamelijk mannen (84% vs. 67%), vaker een ECOG score van 0 (gelijk aan asymptomatisch) (63,5% vs. 24%), vaker stadium IV ziekte (86,4% vs. 42%),



vaker autologe stamceltherapie (SCT) ontvangen (42% vs. 30%) en hebben tot slot meer eerdere behandelingen ontvangen (3,3 vs. 2). Het Zorginstituut wil dat er aanvullend een scenarioanalyse wordt toegevoegd waarin de leeftijd van de patiënt op 73 jaar wordt gezet. In reactie hierop heeft de registratiehouder een standpunt bij de HOVON IEC werkgroep aangevraagd. Zij onderschrijven dat de verwachting is dat de populatie van patiënten die brexu-cel zullen ontvangen redelijk vergelijkbaar zal zijn aan de populatie in de ZUMA-2 studie, op basis van de volgende kenmerken: gemiddelde leeftijd 64 jaar, ECOG 0,1,2 (indien gerelateerd aan ziekte), stadium III/IV (81,6%), 3 eerdere behandelingen (mediaan) en tenminste 2 eerdere behandelingen (waaronder ibrutinib), waarvan de helft reeds eerder een autologe stamceltransplantatie heeft ondergaan (41,9%). Om deze reden heeft de registratiehouder geen scenarioanalyse uitgevoerd waarin de gemiddelde leeftijd van de patiënten op 73 jaar is gezet. Om deze reden kan het Zorginstituut zich vinden in de redenering en komt dit verzoek te vervallen.

Over het algemeen zijn de patiënten in de ZUMA-2 studie dus jonger en hebben een betere ECOG score, mogelijk omdat alleen fitte patiënten in aanmerking komen voor een behandeling met brexu-cel (en dus inclusie in ZUMA-2). De IKNL analyse includeert ook patiënten die niet in aanmerking zouden komen voor een behandeling met brexu-cel. In de Nederlandse klinische praktijk worden patiënten geselecteerd op basis van inclusie criteria opgesteld door de immuun effector cell (IEC) werkgroep. Deze criteria bepalen of een patiënt in aanmerking komt voor een behandeling met een CAR-T. De inclusie criteria voor een CAR-T voor r/r MCL patiënten zijn op dit moment nog niet beschikbaar. De registratiehouder geeft aan dat bij de beoordeling van een andere CAR-T (axi-cel, Yescarta®) dezelfde verschillen werden aangetoond tussen de ZUMA-1 studie en Nederlandse IKNL data. Bij een vergelijking tussen de ZUMA-1 patiënten en beschikbare IEC inclusie criteria voor deze patiënten (r/r DLBCL of PMBCL) viel echter te zien dat deze nagenoeg gelijk zijn. De registratiehouder neemt derhalve aan dat dit ook het geval gaat zijn voor de r/r MCL patiënten in deze beoordeling. Het Zorginstituut is benieuwd of de registratiehouder kan valideren of deze IEC inclusiecriteria overeenkomen met de studiepopulatie gezien in ZUMA-2. En dat deze situatie dus vergelijkbaar is met het axi-cel (Yescarta) dossier zoals wordt gesteld. Dit wil het Zorginstituut toegevoegd zien aan het dossier. In hetzelfde standpunt als hierboven benoemd, wordt aangegeven dat de IEC werkgroep patiënten in de behandelpraktijk zal selecteren op basis van vooraf gestelde in- en exclusiecriteria voor behandeling met brexu-cel op basis van algehele lichamelijke conditie, zoals nu ook het geval is voor behandeling van patiënten met DLBCL met axi-cel.

#### SCHOLAR-2 studie (standaardbehandeling)

Aangezien de ZUMA-2 studie geen vergelijkende arm bevat, heeft de registratiehouder de studiepopulatie voor de vergelijkende behandeling gebaseerd op de Europese chart-review studie: SCHOLAR-2. De SCHOLAR-2 studie is een retrospectieve, observationele, multicenter studie waarin de overall survival van behandeling van vergelijkbare patiëntenpopulatie met r/r MCL na eerdere behandeling met een BTK-remmer werd bestudeerd. De studie verzamelde real-world data uit diverse behandelcentra in Europa waaronder Frankrijk, het Verenigd Koninkrijk, Duitsland en Zweden [7].

In totaal zijn er 288 patiënten geïncludeerd in de SCHOLAR-2 studie. Uiteindelijk bleven er 59 patiënten over die in het geanalyseerde cohort werden meegenomen. Dit zijn patiënten met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar, een ECOG score tussen 0-1, 3 eerdere behandelingslijnen (mediaan). Daarnaast werden alleen patiënten geïncludeerd die niet later dan 30-06-2019 een post-BTK remmer behandeling zijn gestart om een minimale follow-up van 12 maanden te garanderen.

### Propensity score-matched analysis

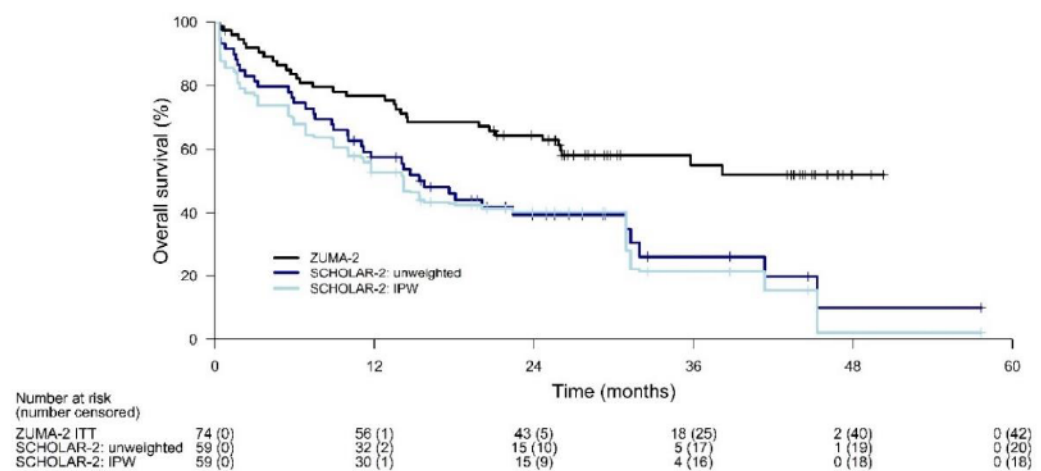
Een propensity score-matched analyse (PSMA) is uitgevoerd om de verschillen in patiënten karakteristieken tussen de ZUMA-2 en SCHOLAR-2 studie te verminderen. Met deze methode wordt randomisatie nagebootst, zodat het gevonden behandelingseffect toe te schrijven is aan de behandeling en niet (deels) verklaard kan worden door bepaalde patiënten karakteristieken. Op basis van een aantal variabelen in de data, werd er voor de patiënten uit de ZUMA-2 studie een propensity score geschat door middel van een logistisch model. Deze waarde staat voor de kans dat een patiënt uit het externe cohort, de SCHOLAR-2 studie, zou worden geïncludeerd in de ZUMA-2 studie. De patiënten uit de SCHOLAR-2 studie werden vervolgens gematched aan de ZUMA-2 (ITT) populatie op basis van onder andere de volgende variabelen: geslacht, leeftijd, aantal eerdere behandelingen, autologe SCT, eerdere BTK-remmer duur hiervan en respons op BRK en stadium IV r/r MCL. In Tabel 2 worden de patiënten karakteristieken van de patiënten geïncludeerd in de SCHOLAR-2 studie en ZUMA-2 studie weergegeven.

**Tabel 2: Patiënten karakteristieken ZUMA-2 en Europese chart-review studie**

|   |                                  | <b>Europese chart-review<br/>N=59</b>          | <b>ZUMA-2, ITT<br/>N=74</b>   |
|---|----------------------------------|--|-------------------------------|
| Index datum (start van OS meting)   |                                  | Bij start van eerste behandeling na BTK-remmer | Op het moment van leukafereze |
| <b>Vier karakteristieken waarvoor gecontroleerd wordt in het propensity score model</b> |                                  |  |                               |
| Eerdere autoSCT   | <b>n (%)</b>                     | 21 (35,6)                                      | 31 (41,9)                     |
| Aantal eerdere behandelingen  | <b>1, n (%)</b>                  | 3 (5,1)  | 1 (1,4)                       |
|   | <b>2, n (%)</b>                  | 21 (35,6)                                      | 13 (17,6)                     |
|   | <b>3, n (%)</b>                  | 19 (32,2)                                      | 34 (45,9)                     |
|   | <b>4, n (%)</b>                  | 6 (10,2)                                       | 15 (20,3)                     |
|   | <b>5, n (%)</b>                  | 9 (15,3)                                       | 11 (14,9)                     |
|   | <b>6, n (%)</b>                  | 1 (1,7)  | 0 (0,0)                       |
| Duur van eerdere behandeling met BTK-remmer   | <b>Gemiddelde (SD), maanden.</b> | 11,9 (12,2)                                    | 11,1 (11,0)                   |
| Respons op eerdere behandeling met BTK-remmer   | <b>ORR, n (%)</b>                | 23/57 (40,4)                                   | 28 (37,8)                     |
| Additionele karakteristieken meegenomen in het propensity score model                   |                                  |  |                               |
| Leeftijd  | <b>Gemiddelde (SD), jaren</b>    | 64,3 (10,1)                                    | 63,7 (7,95)                   |
| Sexe  | <b>Man, n (%)</b>                | 43 (72,9)                                      | 62 (83,8)                     |
| Ziekte stadium  | <b>I, n (%)</b>                  | 5/49 (10,2)                                    | 0 (0,0)                       |
|   | <b>II, n (%)</b>                 | 4/49 (8,2)                                     | 2 (2,7)                       |
|   | <b>III, n (%)</b>                | 9/49 (18,4)                                    | 8 (10,8)                      |
|   | <b>IV, n (%)</b>                 | 31/49 (63,3)                                   | 64 (86,5)                     |
| ECOG performance score  | <b>0, n (%)</b>                  | 27 (45,8)                                      | 47 (63,5)                     |
|   | <b>1, n (%)</b>                  | 32 (54,2)                                      | 27 (36,5)                     |
| Betrokkenheid milt  | <b>n (%)</b>                     | 16/42 (38,1)                                   | 26 (35,1)                     |
| Extranodale ziekte  | <b>n (%)</b>                     | 11/42 (26,2)                                   | 43 (58,1)                     |
| Beenmerg betrokkenheid  | <b>Positief, n (%)</b>           | 20/42 (47,6)                                   | 42/73 (57,5)                  |
| Overige karakteristieken niet meegenomen in het propensity score model                  |                                  |  |                               |
| Type eerdere BTK-remmer   | <b>Een BTK-remmer, n (%)</b>     | 59 (100)                                       | 74 (100)                      |
|   | <b>Ibrutinib, n (%)</b>          | 56 (94,9)                                      | 62 (83,8)                     |
| Aanwezigheid B  | <b>n (%)</b>                     | 6/42 (14,3)                                    | 6 (8,1)                       |

|              |              |             |           |
|--------------|--------------|-------------|-----------|
| symptomen    |              |             |           |
| Bulky ziekte | <b>n (%)</b> | 5/42 (11,9) | 10 (13,5) |

Na het uitvoeren van de PSMA daalt de effectieve sample size naar 40,1 en dit resulteert in een kleine verandering van de OS curve. Dit komt omdat de inverse probability weighting (hierna: 'IPW') OS curve van SCHOLAR-2 iets naar beneden is verplaatst in de eerste 20 maanden en de periode na 32 maanden. In de periode van maand 20 tot en met 32 vallen de 'unweighted' en 'IPW' curve gelijk. Dit is inzichtelijk gemaakt in **Figuur 1**. De registratiehouder geeft aan dat dit impliceert dat de uitkomsten van de 'IPW' SCHOLAR-2 populatie ongeveer gelijk of zelfs inferieur is aan de 'unweighted' populatie. Dit is ook terug te zien in de HR van SCHOLAR-2 en ZUMA-2 'unweighted' is 0,39 en op basis 'IPW' 0,35.



**Figuur 1: KM curve ZUMA-ITT en SCHOLAR-2 (OS en number at risk)**

De registratiehouder neemt, uit conservatief oogpunt, de 'unweighted' SCHOLAR-2 data mee in de basecase analyse. De resultaten op basis van de 'IPW' data wordt getoetst in een scenarioanalyse (SCHOLAR-2 matched dataset Weibull).

Belangrijk om aan te geven is dat bij het uitvoeren van een indirecte vergelijking op basis van niet gerandomiseerde studies, er altijd sprake is van onzekerheid. Dit kan komen door onbekende of niet gemeten factoren die mogelijk de uitkomsten kunnen beïnvloeden maar niet zijn meegenomen in het model. Dit zorgt voor een grote onzekerheid, en is daarom inferieur aan een directe vergelijking. Dit is voor het Zorginstituut een belangrijke kanttekening aan het uitvoeren van een indirecte vergelijking.

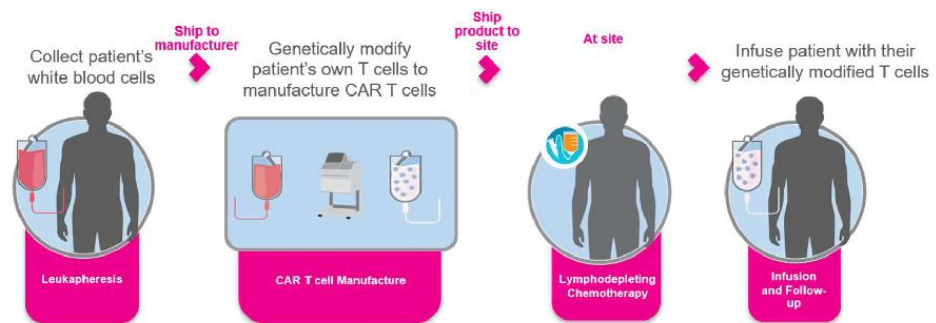
## 2.2

### Interventie

Brexu-cel is een brexucabtagene autoleucel CAR T-cel therapie. Brexu-cel wordt geproduceerd van autologe T cellen van de patiënt die zijn gemodificeerd zodat ze een Chimere antigeen receptor (CAR) gericht op het op de tumor aanwezige doelwitwit tot expressie brengen. Deze CAR-T cellen identificeren vervolgens de patiënt zijn eigen doelwitkankercellen (abnormale B cellen) die CD19 tot expressie brengen en deze elimineren [2].

Het behandelingschema van brexu-cel is weergegeven in **Figuur 2**. Allereerst wordt door middel van leukafereze de eigen T cellen van de patiënt onttrokken. Vervolgens worden de eigen T cellen gemodificeerd om er CAR-T cellen van te maken. Voor het terugplaatsen van de CAR-T cellen, wordt de patiënt behandeld

met een conditionerende lymfodepletie chemotherapie (cyclofosfamide en fludarabine) en een overbruggingschemotherapie (rituximab, bendamustine en cytarabine). Het Zorginstituut merkt op dat in de EPAR en de ZUMA-2 studie wordt aangegeven dat de overbruggingstherapie bestaat uit dexamethason, ibrutinib en acalabrutinib [8]. Dit wordt ook op deze manier besproken in het farmacotherapeutische rapport van brexu-cel. Het Zorginstituut wil een toelichting ontvangen van de registratiehouder over de discrepantie tussen het FE en de overige rapporten: FT, ZUMA-2 studie en de EPAR. De registratiehouder heeft in een scenarioanalyse de overbruggingstherapie zoals gezien in de EPAR en ZUMA-2 studie getoetst. De beroepsgroep geeft echter aan dat voor deze groep patiënten eerder de overbruggingsbehandeling wordt verwacht zoals gezien in het farmaco-economische rapport. Om deze reden vervalt dit discussiepunt. Brexu-cel wordt vervolgens (eenmalig) intraveneus toegediend. Een dosis brexu-cel bevat  $2 \times 10^6$  CAR-positieve levensvatbare T cellen per kg lichaamsgewicht tot maximaal  $2 \times 10^8$  CAR-positieve levensvatbare T cellen voor patiënten van 100 kg of meer [1].



**Figuur 2: Behandelschema brexu-cel**

### 2.3

#### Vergelijkende behandeling

Brexu-cel is geïndiceerd voor patiënten die eerder een BTK-remmer hebben ontvangen. Voor deze specifieke groep patiënten wordt er geen specifiek behandeladvies gegeven in richtlijnen. In de praktijk zal de arts voor de individuele patiënt een keuze maken uit de nog beschikbare opties.

Gezien het feit dat ZUMA-2 een single arm studie is, zonder vergelijkende arm, is hier ook geen data over beschikbaar. Om deze reden wordt een indirecte vergelijking gemaakt met de SCHOLAR-2 studie. In het model worden de volgende vergelijkende behandelingen meegenomen en wordt dit als standaardzorg (standard of care/SoC) gezien (**Tabel 3**). Deze behandelingen en de verdeling van patiënten over deze behandelingen zijn afkomstig uit een literatuur-gebaseerde meta-analyse.

Voor het Zorginstituut was het niet duidelijk wat precies met de term "literatuur-gebaseerde meta-analyse" werd bedoeld. De registratiehouder legt uit dat ten tijde van de ontwikkeling van het dossier de data van de SCHOLAR-2 over de behandelsamenstelling van de SoC nog niet beschikbaar waren. Derhalve is er gekozen om een systematische literatuurstudie uit te voeren voor de behandelsamenstelling van de SoC, dit is gebruikt in het artikel van Petersohn et al. (2022). Hierin werd de kosteneffectiviteit van brexu-cel versus SoC onderzocht in patiënten met r/r MCL in het Verenigd Koninkrijk. Toen de data van SCHOLAR-2 beschikbaar kwam concludeerde Petersohn et al. (2022) dat de behandelsamenstelling van SoC overeenkwam tussen de SCHOLAR-2 en de systematische literatuurstudie. De registratiehouder geeft aan dat in het model de behandelsamenstelling uit de systematische literatuurstudie werd gevolgd op basis van de aanpak van Petersohn et al (2022). Vervolgens hebben klinische experts van

de HOVON de behandelsamenstelling aangepast naar de Nederlandse klinische situatie [5, 7].

**Tabel 3: SoC behandelingen**

| Drug                        | % patiënten | Dosis                 | Toediening | schema                  | omschrijving   |
|-----------------------------|-------------|-----------------------|------------|-------------------------|--|
| Rituximab                   | 95          | 375 mg/m <sup>2</sup> | IV         | Q4W 6 cycli             | 1 dosis elke 4-week cyclus tot progressie of maximaal 6 cycli      |
| Bendamustine                | 35          | 70 mg/m <sup>2</sup>  | IV         | Q4W 2 dagen 6 cycli     | 2 dosis elke 4-week cyclus tot progressie of maximaal 6 cycli      |
| Cytarabine                  | 32,5        | 800 mg/m <sup>2</sup> | IV         | Q4W 3 dagen 6 cycli     | 3 dosis elke 4-week cyclus tot progressie of maximaal 6 cycli      |
| Lenalidomide                | 15,9        | 25 mg                 | Oraal      | 21 dagen (7 dagen niet) | Dagelijkse dosering voor 3 weken elke 4-week cyclus tot progressie |
| Bortezomib                  | 6,4         | 1,3 mg/m <sup>2</sup> | IV         | Q3W 4 dagen 9 cycli     | 4 dosis elke 3-week cyclus voor 9 cycli of tot progressie          |
| Doxorubicin (anthracycline) | 3,2         | 60 mg/m <sup>2</sup>  | IV         | Q3W                     | 1 dosis elke 3-week cyclus tot progressie                          |

\*Percentage patiënten telt op tot >100% omdat patiënten meerdere behandelingen kunnen ondergaan na het falen op een BTK remmer.

Op dit moment komen de SoC behandelingen en de verdeling hiervan over de patiënten niet precies overeen tussen het farmacotherapeutische- en farmaco-economische rapport. Dit komt omdat de SoC behandelingen in dit rapport zijn gecorrigeerd naar de Nederlandse patiënten populatie. Zo wordt door de klinische experts aangegeven de MCL patiënten niet te behandelen met venetoclax. Daarnaast komt de verdeling van patiënten ook niet overeen tussen de Nederlandse klinische praktijk en de samenstelling zoals gezien in Petersohn et al (2022). De SoC behandelingen zijn toegespitst op de Nederlandse klinische praktijk. Hierdoor wordt geprobeerd om een schatting te maken van de kosteneffectiviteit die zo betrouwbaar en realistisch mogelijk is. De beroepsgroep geeft aan dat de tabel 3 de behandeling in de Nederlandse klinische praktijk weergeeft. Tabel 3 van het farmacotherapeutische rapport vat de SCHOLAR-2 data samen, hierin wordt venetoclax meegenomen wat in Nederland niet wordt gegeven.

## 2.4 Klinische uitkomsten

De primaire uitkomstmaat in de ZUMA-2 studie was de response (ORR): compleet of partieel volgens de internationale werkgroep Malignant Lymphoma [9]. Belangrijke secundaire uitkomstmaten waren: algehele overleving (OS), progressievrije overleving (PFS) en de responsduur. De uitkomsten van de ZUMA-2 studie (ITT) zijn afkomstig uit de data cut van 31-12-2020 met een mediane follow up duur van 26 maanden.

De registratiehouder geeft aan dat er recent een update van de ZUMA-2 studie is verschenen met een follow up duur van 35,6 maanden. Echter heeft de registratiehouder deze data niet verwerkt in het model. De gehele analyse is dus nog steeds gebaseerd op de data met een follow up duur van 26 maanden [10].

**Tabel 4** geeft een samenvatting van de relevante uitkomstmaten die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit.

**Tabel 4: Effectiviteit van brexu-cel en SoC**

| <b>ZUMA-2 studie</b>                       | brexucabtagene autoleucel ITT ( <i>alle patiënten die leukaferese ondergingen</i> ) N = 74 [95% BI] | <i>Update ZUMA-2 (niet gebruikt in de analyse door registratiehouder)</i> |
|--|---|---|
| ORR n (%) [95 BI]                          | 62 (84%) [73,4 – 91,3]  | 62 (84%) [73,4 – 91,3]  |
| CR   | 46 (62%) [50,1 – 73,2]  | 46 (62%) [50,1 – 73,2]  |
| PR   | 16 (22%) [12,9 – 32,7]  | 16 (22%) [12,9 – 32,7]  |
| PFS mediaan maanden                        | 19,1 [9,9 – 38,2]   | 24,0  |
| OS mediaan maanden                         | NB [25,9 – NB]  | 47,4  |
| Mediane follow up maanden                  | 26,0  | 35,6  |
| <b>SCHOLAR-2 studie</b>                    | <i>r/r MCL behandeling na falen op BTK-remmer</i> N = 59 [95% BI]                                   | <i>Referentie</i>   |
| OS mediaan maanden                         | 15,7 [10,0 – 39,0]  |   |
| PFS  | Niet verzameld – in het model op basis HR van 0,727   | Literature –based survival curves   |
| Indirecte vergelijking ZUMA-2 en SCHOLAR-2 | Basecase op basis unweighted OS curve SCHOLAR-2 studie  |   |

Afkortingen: BI – betrouwbaarheidsinterval, CR – complete respons, NB – niet bereikt, ORR – overall response rate, OS – algehele overleving, PFS – progressievrije overleving, PR – partiele respons.

**Discussie:**

- Bij het uitvoeren van een indirecte vergelijking op basis van niet gerandomiseerde studies, is er altijd sprake van onzekerheid door onbekende of niet gemeten factoren die mogelijk de uitkomst kunnen beïnvloeden maar niet zijn meegenomen in het model. Dit zorgt voor een grote onzekerheid, en is daarom inferieur aan een directe vergelijking.
- De OS data van de ZUMA-2 studie is nog immatuur en de mediane OS wordt met deze follow-up van 26 maanden nog niet bereikt. In de nieuwe data cutoff is de OS wel bereikt (mediaan 47,4 maanden), echter zijn deze data zoals eerder genoemd niet toegevoegd aan de analyse en het model. Daarnaast is de PFS niet verzameld in de SCHOLAR-2 studie, deze wordt geschat op basis van een HR. Dit brengt onzekerheid met zich mee.

**Conclusie:** Het Zorginstituut heeft nog twee openstaande discussiepunten voor de registratiehouder.

## 2.5 Tijdschhorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De registratiehouder is uitgegaan van een levenslange tijdshorizon. In basecase wordt gewerkt met een tijdshorizon van 50 jaar, wat met een gemiddelde leeftijd van 63,7 jaar beschouwd kan worden als levenslang. De registratiehouder heeft geen scenarioanalyses uitgevoerd waarbij de tijdshorizon wordt gevarieerd.

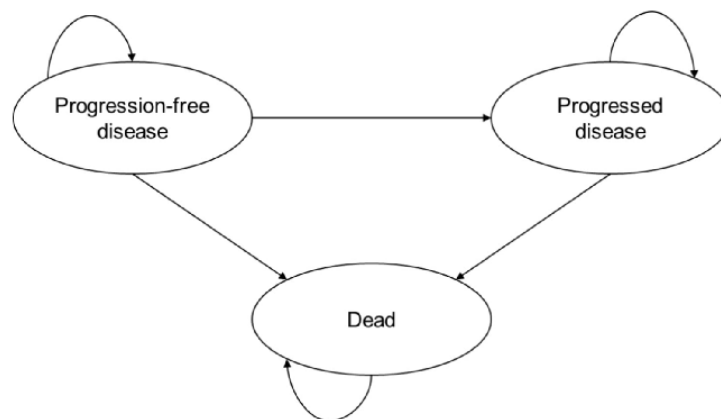
## 2.6 Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een KUA om de kosteneffectiviteit van behandeling met brexu-cel aan te kunnen tonen.

## 2.7 Economisch model

### 2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden

In **Figuur 3** is de modelstructuur weergegeven. Dit betreft een partitioned survival mixture curve model met drie gezondheidstoestanden: progressie vrije ziekte (PFD), progressieve ziekte (PD) en overleden (D). De registratiehouder neemt aan dat als patiënten zich na 60 maanden (5 jaar) nog in de PFD gezondheidstoestand bevinden, zij zijn genezen. Middels scenario analyses wordt het tijdstip waarop patiënten in de PFD gezondheidstoestand zijn genezen gevarieerd: 24, 120 en 600 maanden.



**Figuur 3: Modelstructuur van het partitioned survival model voor brexu-cel bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer.**

Het Zorginstituut heeft twijfels bij het gebruik van dit type model met een genezingsassumptie. Op dit moment zijn er gegevens uit de ZUMA-2 studie van 26 maanden. Deze gegevens van net iets meer dan 2 jaar worden vervolgens geëxtrapoleerd tot een periode van 50 jaar. Dit brengt veel onzekerheid met zich mee, mede omdat de mediane OS nog niet bereikt is. Het Zorginstituut vraagt zich af of op basis van deze data (mediane follow up 26 maanden) op dit moment een genezingsassumptie met een genezingspunt op 60 maanden (5 jaar) realistisch is. Tevens wordt door NICE aangegeven dat klinische experts een follow-up van 3 jaar nodig achten om te spreken van betrouwbaar bewijs voor genezing [11]. Het Zorginstituut is van mening dat er op dit moment in de basecase uit moet worden gegaan van een standaard partitioned survival model zonder genezingsassumptie.

Dit wil het Zorginstituut aangepast zien, vervolgens is er de mogelijkheid om de genezingsassumptie te onderzoeken in een scenarioanalyse. De registratiehouder geeft aan het op dit punt niet eens te zijn met het Zorginstituut. Er wordt aangegeven dat er recent een data update van ZUMA-2 is gepubliceerd met een mediane follow up van 35,6 maanden (bijna 3 jaar) [10]. Echter is deze data niet meegenomen in het kosteneffectiviteitsmodel. Op dit moment wordt de hele kosteneffectiviteitsanalyse dus uitgevoerd op basis van de data van 26 maanden. De registratiehouder heeft de data alleen beschrijvend toegevoegd aan het dossier, de figuren, tabellen en model zijn niet geüpdatet met deze nieuwe data. Juiste implementatie van de nieuwe data in het model en het dossier is noodzakelijk voor de beoordeling. Het Zorginstituut blijft derhalve bij het standpunt dat er met deze data (mediane FU 26 maanden) waarop het kosteneffectiviteitsmodel is gebaseerd, geen curatie geclaimd kan worden. Het is dan ook niet duidelijk voor het Zorginstituut waarom deze data niet zijn meegenomen in het model.

2.7.2 *Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom*

In het model wordt een cyclusduur van 1 maand (30,44 dagen) aangehouden. Gezien het type model dat wordt gehanteerd wordt er geen cohortgrootte gespecificeerd. Alle patiënten starten in de progressievrije gezondheidstoestand.

2.7.3 *Perspectief*

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

2.7.4 *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

Discussie analyse techniek: Het Zorginstituut is van mening dat er op dit moment in de basecase uit moet worden gegaan van een standaard partitioned survival model zonder genezingsassumptie. Dit wil het Zorginstituut aangepast zien, vervolgens is er de mogelijkheid om de genezingsassumptie te onderzoeken in een scenarioanalyse. Het Zorginstituut vindt dat met deze data (mediane follow up van 26 maanden) niet uit kan worden gegaan van een genezingsassumptie (genezingspunt in basecase op 60 maanden). Tevens wordt door NICE aangegeven dat klinische experts een follow-up van 3 jaar nodig achten om te spreken van betrouwbaar bewijs voor genezing [11]. De registratiehouder geeft aan het op dit punt niet eens te zijn met het Zorginstituut. Er wordt aangegeven dat er recent een data update van ZUMA-2 is gepubliceerd met een mediane follow up van 35,6 maanden (bijna 3 jaar) [10]. De registratiehouder heeft de data alleen beschrijvend toegevoegd aan het dossier, de figuren, tabellen en model zijn niet geüpdatet met deze nieuwe data. Juiste implementatie van de nieuwe data in het model en het dossier is noodzakelijk voor de beoordeling.

Conclusie: Het Zorginstituut heeft nog een belangrijk discussiepunt voor de registratiehouder wat betreft de analyse techniek. In de basecase moet worden uitgegaan van een standaard PSM zonder genezingsassumptie. De registratiehouder is het op dit punt niet eens met het Zorginstituut. Zie bovenstaande uitleg van de situatie. Het Zorginstituut blijft derhalve bij het standpunt dat er met dit model gebaseerd op de follow-up data van 26 maanden geen curatie geclaimd kan worden. Het is dan ook niet duidelijk voor het Zorginstituut waarom deze data niet zijn meegenomen in het model.



## 2.8 Inputgegevens

### 2.8.1 Extrapolatie

Het partitioned survival model is niet gebaseerd op transitiekansen. De proporties patiënten in iedere gezondheidstoestand per cyclus wordt bepaald op basis van extrapolaties van de OS en PFS. De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode van 26 maanden (mediane follow-up). Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van brexu-cel en SoC.

#### Extrapolatie ZUMA-2 data (ITT populatie)

De registratiehouder heeft de extrapolatie in eerste instantie op basis van 3 modellen uitgevoerd: mixture-cure model (basecase), standaard parametrisch model (scenario) en mixture model (niet bruikbaar)<sup>1</sup>.

#### Mixture-cure model (MCM)

De registratiehouder geeft aan dat de behandeling met brexu-cel een curatieve intentie heeft. In de basecase gaat de registratiehouder derhalve uit van een MCM. In een MCM volgen de genezen patiënten een mortaliteit aangepast naar leeftijd en geslacht zoals gezien in de algemene populatie. Terwijl de niet genezen patiënten ziekte specifieke mortaliteit volgen, deze worden gemodelleerd door middel van een standaard parametrische functie.

De registratiehouder heeft interviews gehouden met zowel klinische als gezondheid economische experts uit het VK en Canada om aannames in het model te valideren. Beide experts gaven aan dat een MCM representatief is van wat zij op lange termijn verwachten bij patiënten met MCL. Daarnaast vonden zij de geschatte 'cure' fracties aannemelijk op basis van eerdere ervaring met een CAR-T in de DLBCL setting en de geobserveerde OS en PFS curves. Het valt het Zorginstituut op dat deze aannames niet helemaal stroken met de NICE beoordeling van brexu-cel bij r/r MCL. Door NICE wordt aangegeven dat klinische experts een follow-up van 3 jaar nodig achten om te spreken van betrouwbaar bewijs voor genezing [11]. Het Zorginstituut vraagt zich, net als in bovenstaand hoofdstuk, af of het wel gerechtvaardigd is om uit te gaan van een MCM.

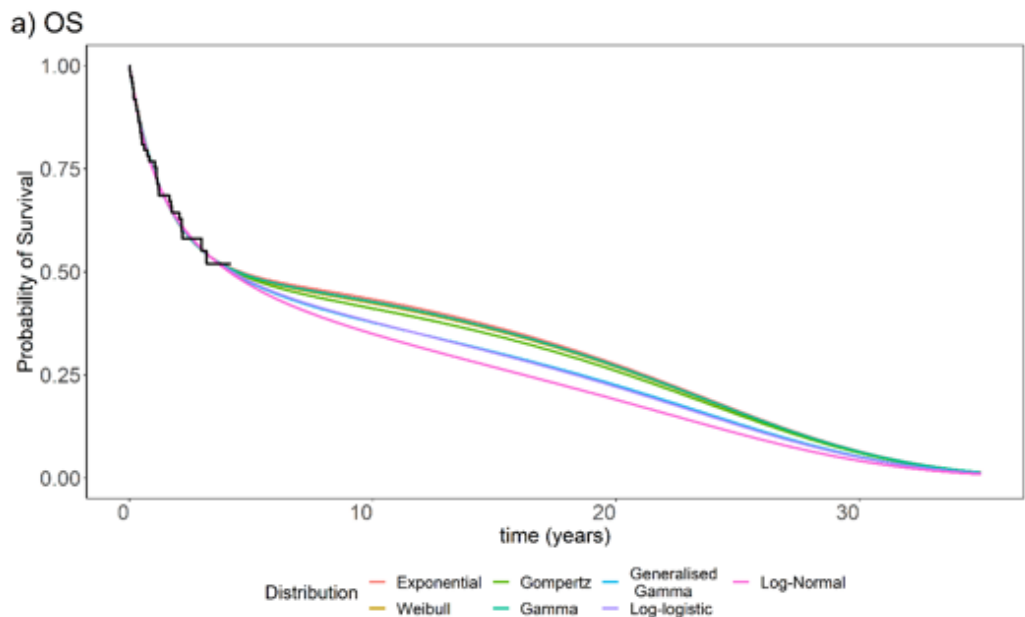
De Nederlandse klinische expert was het daarnaast niet eens met de aanname in het model dat de genezen patiënten dezelfde mortaliteit volgen als de algemene Nederlandse bevolking [12]. De eerdere behandelingen voor toediening van brexu-cel bij r/r MCL hebben zeer waarschijnlijk een impact op de mortaliteit van deze patiënten. De mortaliteit van genezen patiënten wordt aangepast op basis van data van een Frans cohort van patiënten met DLBCL gerapporteerd in Maurer et al. (2014) [13]. In het model wordt een HR van 1,090 toegepast. Wat maakt dat genezen patiënten een iets hogere mortaliteit hebben ten opzichte van de algemene Nederlandse populatie. De klinische experts die de registratiehouder heeft geraadpleegd geven aan dat de verhoogde mortaliteit vergelijkbaar is tussen patiënten met MCL en DLBCL. Het Zorginstituut vraagt zich af of er ook mortaliteitsdata beschikbaar zijn van MCL patiënten. In het NICE rapport van brexu-cel bij r/r MCL wordt geschreven dat deze twee ziekten, DLBCL en MCL, verschillend zijn voor wat betreft biologische aspecten van de ziekte, behandelingen en patronen in terugval [11]. Dit roept de vraag op hoe generaliseerbaar het mortaliteitsrisico van patiënten met DLBCL is voor patiënten met MCL. Dit brengt onzekerheid met zich mee, daarom verzoekt het Zorginstituut de registratiehouder om dit verder toe te lichten. Daarnaast wil het Zorginstituut een scenarioanalyse zien waarin een

<sup>1</sup> Resultaten van standaard parametrische modellen zijn te vinden in bijlage 1. Een mixture model werd niet toegepast om o.a. de volgende redenen: OS kan met verschillende distributies niet worden geëxtrapoleerd door gebrek aan convergentie, extreme BI en problemen met face validiteit etc.

hogere HR van 1,50 wordt getoetst. De registratiehouder is van mening van een HR van 1,50 hoog is ten opzichte van de HR van 1,09 gehanteerd in de basecase. Om deze reden hebben zij dit niet uitgevoerd. In een scenarioanalyse wordt een HR van 1,18 getoetst. Dit is gebaseerd op een eerdere analyse van Amerikaanse patiënten met LBCL (large B-cell lymphoma).

#### OS

In **Figuur 4** worden de resultaten van de extrapolatie over een 50 jarige tijdshorizon weergegeven voor de OS. In **Tabel 5** wordt de statistische fit voor de OS weergegeven. De registratiehouder geeft aan dat in de basecase een lognormale distributie in het mixture cure model wordt aangenomen voor de extrapolatie van OS. Hierbij is er gekeken naar de AIC/BIC waarde, face validiteit en het aantal parameters dat geschat moet worden voor de distributie. De registratiehouder heeft op basis van de nieuwe follow up data een andere distributie in de basecase analyse gebruikt. In plaats van een exponentiele distributie wordt nu een lognormale distributie aangehouden.



**Figuur 4: Extrapolaties MCM OS (ZUMA-ITT)**

**Tabel 5: Statistische fit voor OS**

| Distribution | Parameter | Value                   | 'Cure' fraction (%) | AIC   | BIC   |
|--------------|-----------|-------------------------|---------------------|-------|-------|
| Exponential  | Log Rate  | -2.87<br>(-3.53, -2.2)  | 50.7%               | 321.8 | 326.4 |
| Gamma        | Log Shape | -0.05<br>(-0.62, 0.52)  | 49.9%               | 323.8 | 330.7 |
|              | Log Rate  | -2.96<br>(-4.24, -1.67) |                     |       |       |
| Gen gamma    | mu        | 2.98<br>(1.01, 4.96)    | 40.4%               | 325.6 | 334.8 |
|              | Log Sigma | 0.34<br>(-1.68, 2.36)   |                     |       |       |
|              | Q         | 0.41<br>(-3.35, 4.16)   |                     |       |       |
| Log-logistic | Log Scale | 0.06                    | 36.9%               | 323.7 | 330.6 |

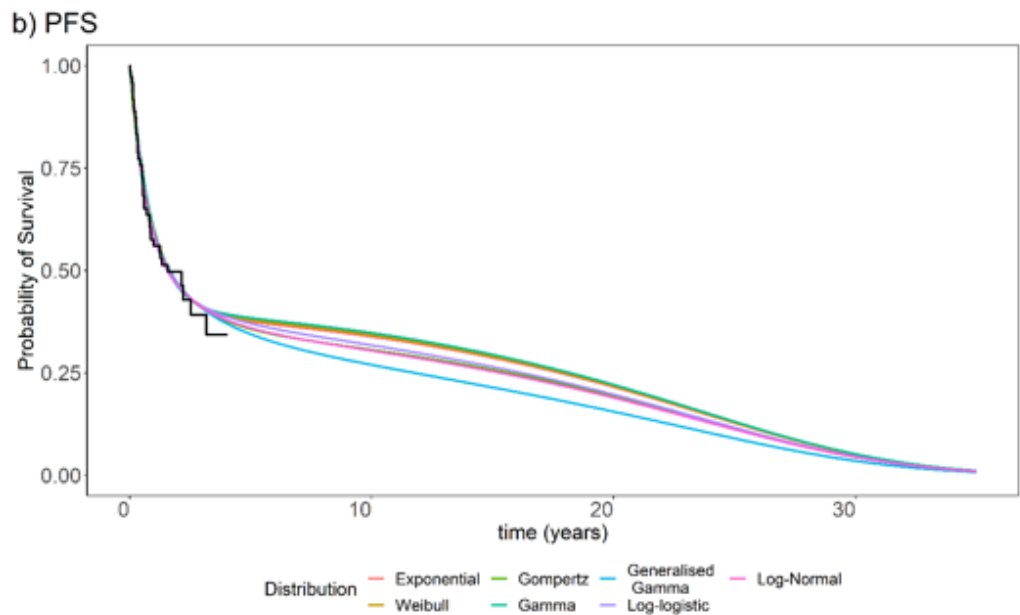
| Distribution | Parameter        | Value                              | 'Cure' fraction (%) | AIC          | BIC          |
|--------------|------------------|------------------------------------|---------------------|--------------|--------------|
|              |                  | (-0.47,0.6)                        |                     |              |              |
|              | Log Shape        | 2.89<br>(1.49,4.29)                |                     |              |              |
| Log-normal   | <b>mu</b>        | <b>3.16</b><br><b>(0.74,5.59)</b>  | <b>28.4%</b>        | <b>323.6</b> | <b>330.5</b> |
|              | <b>Log Sigma</b> | <b>0.55</b><br><b>(-0.15,1.26)</b> |                     |              |              |
| Weibull      | Log Scale        | -0.05<br>(-0.48,0.39)              | 49.5%               | 323.7        | 330.7        |
|              | Log Shape        | 2.92<br>(2.01,3.82)                |                     |              |              |

Ten tijde van de laatste data cutoff bij een mediane follow up duur van 26 maanden was de mediane OS bij patiënten behandeld met brexu-cel in de ZUMA-2 studie nog niet bereikt (95% BI 25,9 – niet te schatten). De registratiehouder geeft aan dat de data nog niet matuur is. Dit brengt onzekerheid met zich mee voor de input van de extrapolatie van de OS.

#### PFS

In **Figuur 5** worden de resultaten van de extrapolatie over een 35 jarige tijdshorizon weergegeven voor de PFS. In **Tabel 6** wordt de statistische fit voor de OS weergegeven. De registratiehouder geeft aan dat, net als bij de OS, in de basecase een lognormale distributie in het mixture cure model wordt aangenomen voor de extrapolatie van PFS. Hierbij is er gekeken naar de AIC/BIC waarde, face validiteit en het aantal parameters die geschat moeten worden voor de distributie. De registratiehouder heeft op basis van de nieuwe follow up data een andere distributie in de basecase analyse gebruikt. In plaats van een exponentiele distributie wordt nu een lognormale distributie aangehouden.

Hierbij valt het op dat voor PFS een andere distributie (log-normal) vergelijkbare AIC/BIC waarden lieten zien. Daarnaast is deze distributie ook de tweede keuze op basis van deze waarden bij de OS (zie hierboven). Het Zorginstituut wil de precieze selectie van de distributie weten van de registratiehouder. Wat maakt dat er hier voor een exponentiele distributie (MCM) is gekozen in de basecase en wat was hier de doorslaggevende beslissing. Het Zorginstituut wil daarnaast een scenario zien waarin zowel de OS als PFS met lognormale verdelingen zijn gemodelleerd. De lognormale distributie wordt nu in de basecase analyse gebruikt. De exponentiele en log logistische distributies worden in scenarioanalyses onderzocht. Op de vraag wat de doorslag heeft gegeven is antwoord gegeven in de vorm van een vergelijking met de nieuwe beschikbare data. Dit wordt in verder detail besproken onder tabel 8.



**Figuur 5: Extrapolaties MCM PFS (ZUMA-ITT)**

**Tabel 6: Statistische fit voor PFS**

| Distribution      | Parameter        | Value                              | 'Cure' fraction (%) | AIC          | BIC          |
|-------------------|------------------|------------------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Exponential       | Log Rate         | -2.45<br>(-2.96, -1.94)            | 39.6%               | 335.1        | 339.7        |
| Gamma             | Log Shape        | 0.11<br>(-0.38, 0.6)               | 40.7%               | 336.9        | 343.8        |
|                   | Log Rate         | -2.29<br>(-3.15, -1.42)            |                     |              |              |
| Gen gamma         | mu               | 2.04<br>(1.05, 3.02)               | 25.2%               | 336.3        | 345.5        |
|                   | Log Sigma        | 0.37<br>(-0.62, 1.35)              |                     |              |              |
|                   | Q                | -0.62<br>(-3.99, 2.75)             |                     |              |              |
| Gompertz          | Shape            | -0.03<br>(-0.16, 0.09)             | 30.5%               | 336.6        | 343.5        |
|                   | Scale            | 0.08<br>(-0.01, 0.17)              |                     |              |              |
| Log-logistic      | Log Scale        | 0.33<br>(-0.08, 0.74)              | 35.7%               | 334.9        | 341.8        |
|                   | Log Shape        | 2.08<br>(1.48, 2.68)               |                     |              |              |
| <b>Log-normal</b> | <b>mu</b>        | <b>2.12</b><br><b>(1.41, 2.84)</b> | <b>34.6%</b>        | <b>334.5</b> | <b>341.4</b> |
|                   | <b>Log Sigma</b> | <b>0.22</b><br><b>(-0.2, 0.63)</b> |                     |              |              |
| Weibull           | Log Scale        | 0.03<br>(-0.29, 0.34)              | 40.1%               | 337.1        | 344.0        |
|                   | Log Shape        | 2.44<br>(1.92, 2.96)               |                     |              |              |

De uitkomsten van overleving op basis van de MCM OS en PFS zijn weergegeven in **Tabel 7**. De resultaten meegenomen in de basecase zijn hier dikgedrukt.

**Tabel 7: Uitkomsten MCM in overleving OS en PFS**

| Outcomes |                | Exponential | Gamma | Generalized Gamma | Gompertz | Log-logistic | Log-Normal | Weibull     |      |
|----------|----------------|-------------|-------|-------------------|----------|--------------|------------|-------------|------|
| OS       | Median (years) | 4.6         | 4.5   | 4.2               | -        | 4.3          | <b>4.1</b> | 4.4         |      |
|          | Survival %     | 2-year      | 61.9  | 62.1              | 62.4     | -            | 62.3       | <b>62.6</b> | 62.1 |
|          |                | 5-year      | 49.2  | 48.8              | 47.3     | -            | 47.6       | <b>46.6</b> | 48.7 |
|          |                | 10-year     | 43.3  | 42.7              | 37.7     | -            | 37.8       | <b>35.0</b> | 42.4 |
|          |                | 20-year     | 27.5  | 27.1              | 22.5     | -            | 22.1       | <b>19.0</b> | 26.9 |
|          |                | 30-year     | 6.5   | 6.4               | 5.2      | -            | 5.0        | <b>4.2</b>  | 6.3  |
| PFS      | Median (years) | 1.7         | 1.6   | 1.7               | 1.7      | 1.6          | <b>1.6</b> | 1.6         |      |
|          | Survival %     | 2-year      | 46.3  | 46.0              | 46.8     | 46.7         | 46.2       | <b>46.5</b> | 46.2 |
|          |                | 5-year      | 37.6  | 38.4              | 34.5     | 35.7         | 37.0       | <b>36.0</b> | 37.9 |
|          |                | 10-year     | 33.8  | 34.8              | 27.0     | 30.6         | 31.7       | <b>30.4</b> | 34.2 |
|          |                | 20-year     | 21.5  | 22.1              | 15.5     | 19.3         | 19.7       | <b>18.9</b> | 21.8 |
|          |                | 30-year     | 5.0   | 5.2               | 3.5      | 4.5          | 4.6        | <b>4.4</b>  | 5.1  |

Uit **Tabel 7** valt op te maken dat de overleving redelijk consistent is over de verschillende distributies, er is wel een redelijk verschil tussen OS en PFS. De registratiehouder geeft aan dat dit klinisch aannemelijk is omdat patiënten met progressie nog steeds een langdurige respons kunnen hebben voor de algehele overleving. Het Zorginstituut wil dat de registratiehouder deze aanname toetst bij klinische experts. De beroepsgroep geeft aan dat het niet waarschijnlijk is dat patiënten met progressie na brexu-cel nog een lange overleving hebben. Dit lijkt een inconsistentie te zijn tussen het model en de klinische praktijk. Echter is er wel een grote mate van onzekerheid rondom deze 'cure' fracties, dit wordt onder meer veroorzaakt door het kleine aantal geïnccludeerde patiënten (N=74) en de immaturiteit van de OS data.

De registratiehouder heeft in de basecase analyse gebruik gemaakt van een lognormale MCM voor zowel OS als PFS. Hiervoor is gekozen omdat de 'face validiteit' stand houdt, een lage AIC en BIC heeft en daarnaast heeft het weinig geschatte parameters nodig. Zoals eerder genoemd heeft de registratiehouder op basis van de nieuwe follow up data (mediane follow up 35,6 maanden) een andere distributie in de basecase analyse gebruikt [10]. In plaats van een exponentiele distributie wordt nu een lognormale distributie aangehouden. Deze data is niet toegevoegd aan het kosteneffectiviteitsmodel en de analyse met bijbehorende figuren, tabellen en uitkomsten is niet geüpdatet. De registratiehouder heeft onderstaande tabel bijgevoegd op basis van de nieuwe beschikbare data (zie Tabel 8). Hierbij vraagt het Zorginstituut zich wel af hoe goed een OS rate na 30 maanden en na 60 maanden met elkaar te vergelijken zijn.

*Tabel 8: Overzicht criterion validiteit*

| Source median OS                    | Median OS (months) | OS rate                  |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------------|
| Zuma-2 3-year data (ITT population) | 47.40              | 56.0% (30-month OS rate) |
| PS-MCM exponential distribution     | 56.52              | 49.6% (60-month OS rate) |
| PSM exponential distribution        | 39.48              | 35.3% (60-month OS rate) |
| PS-MCM log-normal distribution      | 52.56              | 48.2% (60-month OS rate) |
| PSM log-normal distribution         | 45.48              | 44.4% (60-month OS rate) |

De lognormale verdeling past volgens de registratiehouder beter bij de nieuw beschikbaar gekomen klinische data. Deze verdeling schat een mediane OS van 52,56 maanden (4,38 jaar met een cure fractie van 28,41%) volgens PS-MCM. Gebaseerd op AIC en BIC sluit de distributie beter aan op de data, het is de op een na beste fit voor zowel OS en PFS. Voor de PSM sluit de lognormale verdeling ook het beste aan op de klinische data met een geschatte mediane OS van 45,48 maanden (3,79 jaar met een 5 jarige OS van 44,4%).

De registratiehouder gaat uit van een MCM mede omdat de klinische- en economische experts dit plausibel achten. Daarnaast is bij de herbeoordeling van axi-cel (Yescarta®) bij de behandeling van DLBCL ook een MCM gebruikt. Hierbij geeft het Zorginstituut aan dat de twee ziektes wel degelijk van elkaar verschillen zoals eerder benoemd, en dat het de vraag is of DLBCL wel generaliseerbaar is voor MCL. In de basecase van het model wordt een genezingspunt van 5 jaar aangenomen voor patiënten die tot die tijd nog geen progressie hebben ervaren. In het model worden verschillende kosten en utiliteiten gebruikt voor de groepen voor en na dit punt. Deze aanname is zowel internationaal als nationaal besproken met klinische experts [12, 14]. De registratiehouder heeft aanvullend aan het dossier de uitleg van face, construct en criterion validiteit toegevoegd als rationale voor een MCM.

- Face validiteit: hier wordt aangegeven dat zowel klinische als gezondheidseconomische experts (NL, UK, Canada) de aannames in het model hebben gevalideerd, zij gaven aan dat een PS-MCM aannemelijk is. Hierin werd ook genoemd dat 40-50% van de MCL patiënten die een allogene stamcel transplantatie zijn ondergaan, een langdurige remmissie behouden volgens lange termijn data. Wat maakt dat deze data de meeste geschikte proxy voor genezing is in de r/r MCL setting [12]. Wat volgens de registratiehouder suggereert dat genezing mogelijk is voor deze patiënten.
- Construct validiteit: Op dit moment is er een update van de ZUMA-2 data beschikbaar gekomen met een mediane follow up van 35,6 maanden (bijna 3 jaar). Hierin wordt gerapporteerd dat voor de ITT de mediane PFS was 24 maanden en mediane OS was 47,7 maanden (2 jarige PFS rate 49% en 2,5 jarige OS rate 56%). Echter zijn deze nieuwe data zoals eerder gesteld niet door de registratiehouder meegenomen in het kosteneffectiviteitsmodel.
- Criterion validiteit: gebaseerd op de data van 35,6 maanden kan de registratiehouder de resultaten van extrapolatie valideren door de geschatte mediane OS uit het model te vergelijken met de mediane OS van de ITT. Ook wordt gesteld dat deze lange termijn follow up data het mogelijk is om de gebruikte distributie aan te passen op basis van de klinische data. Nogmaals is deze data alleen beschrijvend meegenomen door de registratiehouder. De nieuwe data update laat zien dat er een mediane OS van 47,4 maanden is (3,95 jaar met een 2,5 jarige OS van 56%). In het huidige PS-MCM wordt een mediane OS geschat van 56,52 maanden (4,71 jaar met 5 jarige OS van 49,6%) en in het huidige PS model wordt een mediane OS van 39,48 maanden geschat (3,29 jaren met een 5 jarige OS van 35,3%). Het is dan ook niet duidelijk voor het Zorginstituut waarom deze data niet zijn meegenomen in het model.

In scenarioanalyses werd het genezingspunt gevarieerd van 5 jaar in de basecase naar 2 jaar, 10 jaar en 50 jaar (ofwel geen genezing). Daarnaast werd in scenario's de impact van verschillende variaties van parametrische functies onderzocht, zo

werden voor ZUMA-2 OS/PFS de log-logistische MCM en lognormaal MCM toegepast. Daarnaast werden voor ZUMA-2 OS/PFS de standaard curves Gompertz, lognormaal en weibull toegepast (Zie bijlage 1 voor de extrapolatie gegevens hierover). Hierbij merkt het Zorginstituut op dat de registratiehouder de gebruikte distributies in de interventie- en controle arm tegelijkertijd varieert in de scenarioanalyses. Dit maakt het moeilijk om in te schatten wat het precieze effect is van een variatie op de uitkomst. Op dit moment mist bijvoorbeeld een exponential (standaard PSM) met een weibull, log-normal MCM met een weibull of een exponential MCM met een exponential. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder om alle variaties van de meegenomen distributies in de scenarioanalyses toe te voegen als scenario. De registratiehouder heeft enkele scenarioanalyses uitgevoerd en toegevoegd aan het dossier.

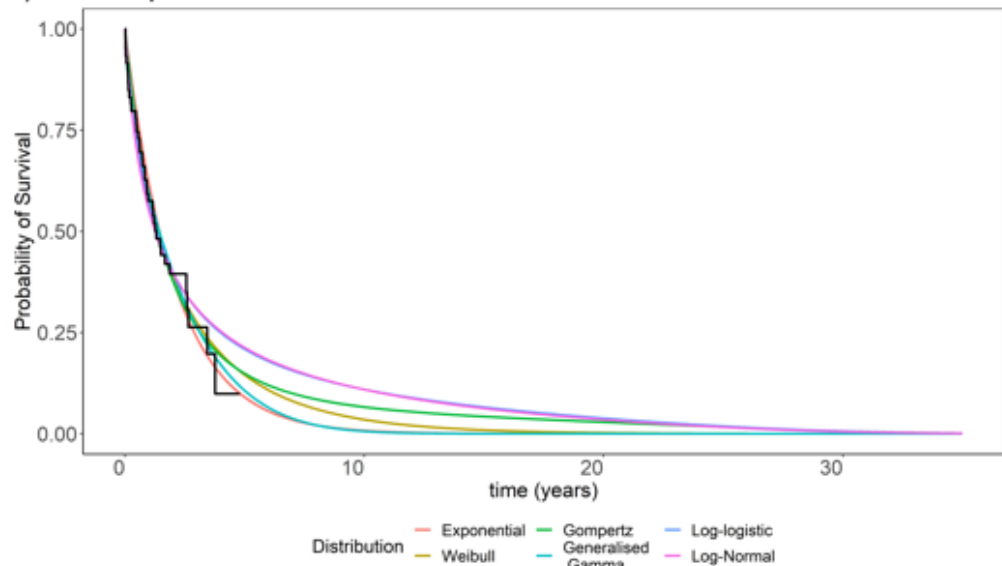
#### Extrapolatie SCHOLAR-2 data

Voor de extrapolatie van de SCHOLAR-2 survival curves wordt gebruik gemaakt van standaard parametrische modellen. Hierin is gecorrigeerd voor achtergrondsterfte.

#### OS

In **Figuur 6** worden de resultaten van de extrapolatie van de SCHOLAR-2 data over een 50 jarige tijdshorizon weergegeven voor de OS. In **Tabel 9** wordt de statistische fit voor de OS weergegeven. De registratiehouder geeft aan dat de Gamma distributie niet goed convergeert waardoor deze niet is meegenomen in de analyse. Op basis van de AIC/BIC en face validiteit heeft de registratiehouder voor een Weibull distributie gekozen in de basecase voor de extrapolatie van OS. In een scenarioanalyse worden de exponentiele (pessimistische)- en log-logistische (optimistische) distributies getest.

b) OS extrapolated



**Figuur 6: Extrapolaties OS (SCHOLAR-2 unmatched)**

**Tabel 9: Statistische fit voor OS**

| Distribution      | Parameter | Value (95% CI)          | AIC   | BIC   |
|-------------------|-----------|-------------------------|-------|-------|
| Exponential       | Log Rate  | -3.24<br>(-3.57, -2.92) | 333.4 | 335.2 |
| Generalized Gamma | mu        | 3.54<br>(2.73, 4.35)    | 333.7 | 337.5 |

| Distribution   | Parameter        | Value (95% CI)                      | AIC          | BIC          |
|----------------|------------------|-------------------------------------|--------------|--------------|
|                | Log Sigma        | -0.04<br>(-1.08, 1.00)              |              |              |
|                | Q                | 1.68<br>(-0.66, 4.01)               |              |              |
| Gompertz       | Scale            | -0.16<br>(-0.05,0.02)               | 334.4        | 337.2        |
|                | Shape            | 0.05<br>(0.02,0.07)                 |              |              |
| Log-logistic   | Log Scale        | -0.04<br>(-0.33,0.26)               | 334.4        | 337.3        |
|                | Log Shape        | 2.79<br>(2.31,3.27)                 |              |              |
| Log-normal     | mu               | 2.75<br>(2.24,3.26)                 | 335.4        | 338.3        |
|                | Log Sigma        | 0.58<br>(0.31,0.86)                 |              |              |
| <b>Weibull</b> | <b>Log Scale</b> | <b>-0.25</b><br><b>(-0.55,0.04)</b> | <b>332.3</b> | <b>335.1</b> |
|                | <b>Log Shape</b> | <b>3.29</b><br><b>(2.87,3.71)</b>   |              |              |

De uitkomsten van overleving op basis van OS zijn weergegeven in **Tabel 10**.

**Tabel 10: Uitkomsten in overleving OS**

| Outcomes |                | Exponential | Generalized Gamma | Gompertz | Log-logistic | Log-normal | Weibull    |             |
|----------|----------------|-------------|-------------------|----------|--------------|------------|------------|-------------|
| OS       | Median (years) | 1.4         | 1.4               | 1.3      | 1.3          | 1.3        | <b>1.3</b> |             |
|          | Survival %     | 2 years     | 38.4              | 40.0     | 37.9         | 40.0       | 39.7       | <b>39.2</b> |
|          |                | 5 years     | 9.1               | 10.7     | 14.9         | 20.9       | 21.3       | <b>14.6</b> |
|          |                | 10 years    | 0.8               | 0.6      | 6.6          | 11.0       | 10.9       | <b>3.5</b>  |
|          |                | 20 years    | 0.0               | 0.0      | 2.9          | 3.8        | 3.5        | <b>0.2</b>  |
|          |                | 30 years    | 0.0               | 0.0      | 0.6          | 0.6        | 0.5        | <b>0.0</b>  |

#### PFS

De SCHOLAR-2 studie heeft geen informatie over de PFS voor de vergelijkende (SoC) arm [7]. Hierdoor heeft de registratiehouder een hazard ratio (HR) correctie toegepast op de OS voor elk tijdpunt om een PFS te kunnen schatten voor de SCHOLAR-2. Zie **Figuur 7** voor een visualisatie van de relatie tussen OS en PFS op basis van de SCHOLAR-2 data.

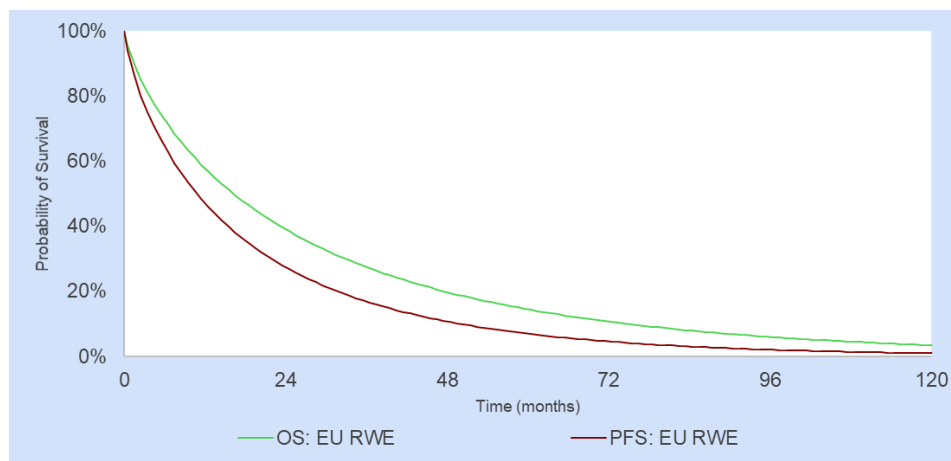
De methode die de registratiehouder hiervoor hanteert is gelijk aan de methode zoals gezien in het artikel van Petersohn et al. De hazard ratio die wordt gebruikt is afkomstig uit een op literatuur gebaseerde meta-analyse van r/r MCL. Deze meta-analyse is uitgevoerd voor zowel OS als PFS. Daarom kan de hazard ratio correctie die moet worden toegepast op de OS worden geschat met behulp van de resultaten uit deze meta-analyse. De registratiehouder geeft aan dat dit alleen gedaan kan worden onder de voorwaarde dat de relatie tussen OS en PFS gelijk is in de data van de vergelijkende arm van de meta-analyse en SCHOLAR-2. Er wordt dus aangenomen dat de hazard ratio constant is over de tijd. De exponentiele modellen op basis van de op literatuur gebaseerde meta-analyse werden gebruikt voor OS en



PFS. In het artikel van Petersohn et al. wordt verwezen naar een abstract. Daarin wordt iets vermeld over de beste gefitte modellen, hieruit komt naar voren dat hierin niet de exponentiele modellen het best passend zijn maar een lognormaal model. Het Zorginstituut wil een onderbouwing zien waarom hier is gekozen voor een exponentiele distributie. Dit is op dit moment niet duidelijk.

De HR voor OS (0,064) en PFS (0,088) zijn geschat met behulp van de parameters die zijn geschat door de exponentiele distributie voor OS en PFS. Het wordt aangenomen dat deze constant zijn in de tijd, vanwege de keuze voor een exponentiele distributie.

Op basis van de op literatuur gebaseerde meta-analyse is een HR van 0,727 (= 0,064/0,088) toegepast. De impact van het variëren van de HR wordt onderzocht in scenarioanalyses.



**Figuur 7: Visualisatie van de relatie tussen OS en PFS in SCHOLAR-2 data**

Idealiter wordt de PFS gelijk in de studie verzameld maar gezien dit niet is gedaan en hier geen data over beschikbaar zijn, is dit een manier om wel tot een PFS schatting te komen.

Het is echter voor het Zorginstituut niet goed te controleren hoe de PFS schatting op basis van de OS in de SCHOLAR-2 data precies is uitgevoerd. In het artikel van Petersohn et al. wordt verwezen naar een abstract. Dit valt niet te beoordelen en hierin wordt ook niets gezegd over de verhouding tussen de PFS en OS. Die is misschien met de data beschreven in het abstract mogelijk te schatten, hoe dit precies is gedaan is onbekend. Bovenstaande punten zorgen ervoor dat het voor het Zorginstituut niet transparant genoeg is om dit punt voldoende te beoordelen. Het Zorginstituut wil dat de registratiehouder hierover meer toelichting geeft. De registratiehouder geeft aan dat geen robuuste informatie over de PFS uit de SCHOLAR-2 te verzamelen is voor de vergelijkende arm. Om deze reden is een HR correctie op de OS van SCHOLAR-2 toegepast gebaseerd op de OS en PFS resultaten van een eerder uitgevoerde literatuur-gebaseerde meta-analyse. In Petersohn et al. wordt een constante relatie tussen de OS en PFS aangenomen, vanwaar er daar is gekozen voor een exponentiele distributie. Er zijn geen andere data beschikbaar om de PFS voor de vergelijkende arm te schatten.

Het punt blijft dat het voor het Zorginstituut deze schatting niet goed te beoordelen is op basis van een abstract. Het blijft summier beschreven hoe dit precies is gedaan en waarop de constante relatie en daarom de exponentiele verdeling wordt gebaseerd.

#### Discussie:

- In validatie interviews geven enkele klinische en gezondheidseconomische experts aan dat zij een MCM representatief achten van wat op lange termijn van de patiënten met MCL wordt verwacht. Ook vonden zij de geschatte 'cure' fracties aannemelijk op basis van eerdere ervaring met een CAR-T in de DLBCL setting en de geobserveerde OS en PFS curves. De registratiehouder geeft daarnaast aan dat bij de herbeoordeling van axi-cel (Yescarta®) bij de behandeling van DLBCL ook een MCM gebruikt. Het Zorginstituut vraagt zich af of het wel gerechtvaardigd is om in de basecase uit te gaan van genezing en dus een MCM. Ook wil het Zorginstituut benadrukken dat in het NICE rapport van brexu-cel voor r/r MCL wordt aangegeven dat de twee ziektes wel degelijk van elkaar verschillen zoals eerder benoemd, en het de vraag is of DLBCL wel generaliseerbaar is voor MCL. Door NICE wordt aangegeven dat klinische experts een follow-up van 3 jaar nodig achten om te spreken van betrouwbaar bewijs voor genezing. Gezien er follow-up data van iets meer dan 2 jaar beschikbaar is, brengt dit veel onzekerheid met zich mee. Voor de beoordeling van axi-cel was er iets meer dan 3 jaar follow-up data beschikbaar. Tevens wordt in het farmacotherapeutische dossier niet uitgegaan van een curatie.
- Er wordt een correctie op mortaliteit van genezen patiënten toegepast. Dit discussiepunt is vergelijkbaar met bovenstaand punt. De correctie wordt gedaan op basis van data van een Frans cohort van patiënten met DLBCL. Het Zorginstituut vraagt zich af of er ook mortaliteitsdata beschikbaar zijn van MCL patiënten. NICE geeft aan dat deze twee ziekten, DLBCL en MCL, verschillend zijn voor wat betreft biologische aspecten van de ziekte, behandelingen en patronen in terugval [9]. Dit roept de vraag op hoe generaliseerbaar het mortaliteitsrisico van patiënten met DLBCL is voor patiënten met MCL. Dit brengt onzekerheid met zich mee, daarom verzoekt het Zorginstituut de registratiehouder om dit verder toe te lichten.
- Daarnaast wil het Zorginstituut ook een scenarioanalyse zien waarin een hogere HR van 1,50 wordt getoetst. De registratiehouder heeft een HR van 1,18 getoetst in een scenarioanalyse.
- Ten tijde van de laatste data cutoff bij een mediane follow up duur van 26 maanden was de mediane OS bij patiënten behandeld met brexu-cel in de ZUMA-2 studie nog niet bereikt (95% BI 25,9 – niet te schatten). Dit brengt onzekerheid met zich mee voor de input van de extrapolatie van de OS.
- Er is een redelijk verschil tussen OS en PFS. De registratiehouder geeft aan dat dit klinisch aannemelijk is omdat patiënten met progressie nog steeds een langdurige respons kunnen hebben voor de algehele overleving. Het Zorginstituut wil dat de registratiehouder deze aanname toetst bij klinische experts. De beroepsgroep geeft aan dat het niet waarschijnlijk is dat patiënten met progressie na brexu-cel nog een lange overleving hebben. Dit lijkt een inconsistentie te zijn tussen het model en de klinische praktijk.
- Het Zorginstituut wil meer informatie zien van de registratiehouder over de manier waarop de PFS is geschat met behulp van een hazard ratio correctie op de OS. De registratiehouder verwijst hier naar het artikel van Petersohn et al. die hierin weer verwijst naar een abstract. De precieze methode is niet te achterhalen door het Zorginstituut. Tevens wil wordt er het artikel van Petersohn et al. verwezen naar een abstract. Daarin wordt iets vermeld over de beste gefitte modellen, hieruit komt naar voren dat hierin niet de exponentiele modellen het best passend zijn maar een lognormaal model. Het Zorginstituut wil een goede onderbouwing zien waarom hier is gekozen voor een exponentiele distributie. Dit is op dit moment niet duidelijk. Het punt blijft dat het voor het Zorginstituut deze schatting niet goed te beoordelen is op basis van een abstract. Het blijft summier beschreven hoe dit precies is gedaan en waarop de constante relatie en daarom de exponentiele verdeling wordt gebaseerd.

**Conclusie:** Het Zorginstituut heeft nog enkele discussiepunten voor de registratiehouder wat betreft de extrapolatie.

## 2.8.2

### Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder ZUMA-2 als uitgangspunt genomen waarin gebruik is gemaakt van de EQ-5D-5L vragenlijst [6]. Om de utiliteit voor de progressievrije ziekte (PFD) gezondheidstoestand te bepalen werd gebruik gemaakt van de EQ-5D-5L. De data hiervoor werd op verschillende tijdstippen verzameld: screening, week 4, maand 3 en maand 6.

Door gebrek aan data kon de utiliteit voor de progressie (PD) gezondheidstoestand niet worden bepaald aan de hand van de ZUMA-2 studie. De registratiehouder heeft daarom de verhouding tussen de utiliteiten van progressievrije- en progressie gezondheidstoestand bepaald aan de hand van de NICE ibrutinib beoordeling voor patiënten met r/r MCL. Deze verhouding ( $0,680/0,780 = 0,87$ ) is toegepast op de utiliteit voor de progressievrije gezondheidstoestand. Tot slot heeft de registratiehouder de utiliteiten voor progressievrij en progressievrij (genezen) aan elkaar gelijk gesteld.

In Tabel 11 zijn de utiliteiten gerapporteerd zoals ze volgens de registratiehouder in het model zijn verwerkt.

Het model blijkt erg gevoelig te zijn voor de utiliteiten voor alle drie de gezondheidstoestanden. De utiliteit van de gezondheidstoestand progressievrij (genezen) wordt in een scenarioanalyse gelijkgesteld aan de utiliteit van de algemene Nederlandse samenleving (0,869). Het Zorginstituut vindt dat de utiliteiten aan de hoge kant zijn, gezien het stadium van de ziekte, behandelgeschiedenis van de patiënten en de ziektelast. De registratiehouder geeft aan dat patiënten met een vergevorderde ziekte een ander referentiepunt hebben van ziekte gerelateerde kwaliteit van leven (HR-QoL). De registratiehouder geeft aan dat er alternatieve (lagere) scenario's zijn getoetst. Echter zijn deze niet terug te vinden in het dossier. Het Zorginstituut verzoekt om dit alsnog uit te voeren en toe te voegen aan het dossier. De registratiehouder heeft naar de resultaten hiervan toegevoegd aan de scenarioanalyse. Tot slot ziet het Zorginstituut niet direct terug of de utiliteiten worden gecorrigeerd voor leeftijd met het ouder worden van het cohort. Het Zorginstituut wil dit in het model terug zien. De registratiehouder geeft aan dat dit correct is opgevallen door het Zorginstituut. Hierbij geven ze aan dat in de studie van Versteegh et al. alleen stappen van 10 jaar worden gerapporteerd en hier wordt geen onderscheid gemaakt voor patiënten ouder dan 70 jaar. Er wordt aangegeven dat met deze algemene populatie utiliteiten, de utiliteit van de algemene populatie tussen 60 en 70 jaar lager is dan die voor algemene populatie >70 jaar (0,839 vs. 0,852). De registratiehouder geeft aan dat bij de start patiënten 64 jaar zijn wat betekent dat als deze correctie wordt toegepast, er een toename in utiliteit is voor patiënten >70 jaar. De registratiehouder geeft aan dat niet realistisch en tevens voordelig is voor de brexu-cel arm, om deze reden is besloten om deze correctie niet toe te passen.

**Tabel 11: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten**

| Gezondheidstoestand      | Utiliteit | Bron  |
|--------------------------|-----------|---|
| Progressievrij           | 0,85      | ZUMA-2  |
| Progressievrij (genezen) | 0,85      | ZUMA-2 (gelijk aan progressievrij)  |
| Progressie               | 0,74      | Verhouding pre en post progressie gezien in NICE ibrutinib toegepast op utiliteit progressievrije |

|      |   |                                    |
|------|---|------------------------------------|
|      |   | gezondheidstoestand (0,851 * 0,87) |
| Dood | 0 |                                    |

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. Gegevens over de disutiliteiten van de geïncludeerde bijwerkingen zijn afkomstig uit Petersohn et al. en duur van bijwerkingen komen uit de ZUMA-1 studie van axi-cel (Yescarta®) [7, 15]. ZUMA-1 wordt gebruikt in plaats van ZUMA-2 omdat in de laatstgenoemde studie de EQ-5D data niet zodanig is verzameld dat hier disutiliteiten uit kunnen worden gegenereerd [6]. De EQ-5D-5L data is slechts op vier tijdstippen verzameld (screening, week 5, maand 3 en 6) en niet op extra momenten waar een patiënt mogelijk bijwerkingen ervaart. Het valt het Zorginstituut op dat de ZUMA-1 studie ook op vier tijdstippen data heeft verzameld (screening, week 4, maand 3 en 6) in een veiligheidscohort van 34 patiënten. Dit roept de vraag op waarom de registratiehouder hier niet gewoon gebruik heeft gemaakt van de disutiliteit data uit de ZUMA-2 studie. Dit punt blijft onduidelijk voor het Zorginstituut.

Daarnaast wordt in het dossier door de registratiehouder aangegeven dat van bijwerkingen waarvan geen disutiliteit bekend is, deze wordt gebaseerd op een aanname. Kan de registratiehouder dit verder toelichten, waarop deze aanname is gebaseerd en is deze geverifieerd bij experts? De registratiehouder geeft aan dat hiervoor dezelfde methode wordt gebruikt zoals gezien in de pixantrone beoordeling van NICE en axi-cel. Er wordt aangenomen dat voor elke bijwerking waarvoor geen disutiliteit bekend is de maximale disutiliteit non-CRS bijwerking (0,150) als proxy is gebruikt.

In het model zijn alleen de bijwerkingen voor brexu-cel meegenomen en niet voor SoC. Dit wegens afwezigheid van gegevens omtrent de bijwerkingen van de Nederlandse standaardbehandelingen. De disutiliteiten worden in het model eenmalig gecorrigeerd.

In **Tabel 12** zijn de disutiliteiten gerapporteerd zoals ze volgens de registratiehouder in het model zijn verwerkt. Utiliteiten van graad 3/4 worden meegenomen in het model als deze bij  $\geq 5\%$  van de patiënten voortkomt.

**Tabel 12: Disutiliteiten en de duur**

| AE                                  | Utility decrement | Duration (days) | Bron                     |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------|--------------------------|
| Cytokine release syndrome (CRS)     | 0.760             | 11              | NICE Axi-cel             |
| Pyrexia                             | 0.110             | 2               | NICE Axi-cel             |
| Anaemia                             | 0.120             | 14              | NICE Axi-cel             |
| Platelet count decreased            | 0.110             | 50              | NICE Axi-cel             |
| Hypotension                         | 0.150             | 5               | NICE Axi-cel             |
| Neutrophil count decreased          | 0.150             | 17              | NICE Axi-cel             |
| White blood cell count decreased    | 0.150             | 40              | NICE Axi-cel             |
| Hypoxia*                            | 0.110             | 2               | Assumed equal to Pyrexia |
| Hypophosphataemia                   | 0.150             | 16              | NICE Axi-cel             |
| Neutropenia                         | 0.090             | 47              | NICE Axi-cel             |
| Hyponatraemia*                      | 0.150             | 7               | Assumption               |
| Alanine aminotransferase increased* | 0.150             | 7               | Assumption               |
| Encephalopathy                      | 0.150             | 12              | NICE Axi-cel             |

| AE                                    | Utility decrement | Duration (days) | Bron   |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------|--|
| Hypokalaemia*                         | 0.150             | 7               | Assumed equal to hyperphosphatemia               |
| Hypocalcaemia*                        | 0.150             | 7               | Assumption                                       |
| Thrombocytopenia                      | 0.110             | 63              | NICE Axi-cel                                     |
| Aspartate aminotransferase increased* | 0.150             | 7               | Assumption                                       |
| Confusional state*                    | 0.150             | 7               | Assumption                                       |
| Hypertension*                         | 0.150             | 5               | Assumed equal to hypotension                     |
| Acute kidney injury*                  | 0.150             | 7               | Assumption                                       |
| Leukopenia                            | 0.150             | 21              | NICE Axi-cel                                     |
| Lymphocyte count decreased            | 0.150             | 64              | NICE Axi-cel                                     |
| Pneumonia*                            | 0.150             | 7               | Assumption                                       |
| Respiratory failure*                  | 0.150             | 7               | Assumed equal to pneumonia                       |
| Sepsis*                               | 0.150             | 7               | Assumed equal to pneumonia                       |
| Febrile Neutropenia*                  | 0.090             | 47              | NICE Axi-cel                                     |
| Lymphopenia*                          | 0.150             | 21              | Assumed equal to leuopenia                       |
| Hypogammaglobunemia**                 | 0.000             | N/A             | Assumed to be reflected in the disutility of CRS |

\*Deze disutiliteiten konden niet worden achterhaald door registratiehouder, hiervoor zijn aannames gemaakt. \*\*wordt aangenomen dat deze bijwerking gevangen wordt in de disutiliteiten van CRS.

#### Discussie:

- De registratiehouder maakt in de basecase gebruik van ZUMA-1 in plaats van ZUMA-2 omdat in de laatstgenoemde studie de EQ-5D data niet zodanig is verzameld dat hier disutiliteit uit kunnen worden gegeneerd (in ZUMA-2 werd slechts op 4 tijdstippen gegevens verzameld). Het valt het Zorginstituut op dat de ZUMA-1 studie ook op vier tijdstippen data heeft verzameld (screening, week 4, maand 3 en 6) in een veiligheidscohort van 34 patiënten. Dit roept de vraag op waarom de registratiehouder hier niet gewoon gebruik heeft gemaakt van de disutiliteit data uit de ZUMA-2 studie. Dit punt blijft onduidelijk voor het Zorginstituut. Verwacht wordt dat dit zeer waarschijnlijk geen hele grote invloed op de uitkomst van de analyse heeft.

Conclusie: Het Zorginstituut heeft nog een discussiepunt voor de registratiehouder wat betreft de utiliteiten. Echter wordt niet verwacht dat dit veel invloed heeft op de uitkomst van de analyse.

### 2.8.3

#### *Kosten*

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren wel meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten zijn data uit de verschillende studies gebruikt. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2022.

#### Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten

kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenario analyse.

#### Geneesmiddelkosten

Brexu-cel wordt eenmalig toegediend en bedraagt €360.000 (Z-index maart 2022). De registratiehouder geeft aan dat in het model de kosten rondom brexu-cel als eenmalige kosten worden meegenomen. Tevens wordt in het model rekening gehouden met patiënten die worden herbehandeld met brexu-cel. Het aantal patiënten die worden herbehandeld is gebaseerd op de ZUMA-2 studie waarin 7,4% opnieuw behandeld werd [6]. De geneesmiddelkosten van brexu-cel inclusief de patiënten die worden herbehandeld komen daarmee uit op €386.471.

Naast de geneesmiddelkosten van brexu-cel zelf worden ook de volgende kosten behorende bij de behandeling meegenomen: leukaferese, hospitalisatie, toediening, follow-up en monitoring. De kosten van deze laatstgenoemde behandelingen worden gebaseerd op diagnose behandel combinaties (DBC's), de DBC tarieven zijn afkomstig van de Erasmus MC prijslijst [16], [17]. De kosten voor follow-up zijn, door input van een Nederlandse klinische expert van HOVON, gewogen naar het gebruik van deze behandelingen in deze periode [14]. In **Tabel 13** is een overzicht gegeven van de kosten. Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk wat er precies met een periode wordt bedoeld, is dit een cyclus? Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder dit verder toe te lichten. Deze vraag is niet beantwoord en is daarom nog steeds niet duidelijk, echter zal de uitkomst weinig beïnvloeden.

**Tabel 13: Kosten rondom behandeling brexu-cel**

| DBC   | Tariff      | Weights period 1 | Weights period 2 | Weights period 3    |
|---|-------------|------------------|------------------|---------------------|
| <i>One-off DBCs</i>   |             |                  |                  |                     |
| 979003102   | € 5,064.92  | N/A              |                  |                     |
| 979003103   | € 6,643.62  |                  |                  |                     |
| 979003101   | € 36,456.33 |                  |                  |                     |
| <i>Follow-up DBCs</i>   |             |                  |                  |                     |
| 979003104   | € 39,013.86 | 50%              | 10%              | 5%                  |
| 979003105   | € 25,317.26 | 40%              | 10%              | 5%                  |
| 979003107   | € 20,338.30 | 10%              | 30%              | 30%                 |
| 979003108   | € 14,749.32 | 0%               | 20%              | 20%                 |
| 979003109   | € 11,449.68 | 0%               | 30%              | 40%                 |
| <i>Weighted average per period of follow-up DBCs</i>  |             | €31.667,66       | €18.919,37       | €16.847,78          |
| <b>Total of the 3 one-off DBCs + the weighted average of the follow-up DBC for the total of the 3 periods</b> |             |                  |                  | <b>€ 115,599.69</b> |

Omschrijving DBC code: one-off: 979003102 = Voorbereidend onderzoek of patiënt in aanmerking komt voor immuun effectorcel therapie, 979003103 = Afname van bloed voor immuuntherapie met eigen bewerkte afweercellen, 979003101 = Toedienen van cellen voor immuun effectorcel therapie (IET), follow-

up: 979003104 = Behandeling/ controle  $\geq$  15 verpleegdagen na toedienen van cellen voor IET, 979003105 = Behandeling/ controle max 15 verpleegdagen na toedienen cellen voor IET, 979003107 = Behandeling/ controle  $\geq$  6 dagbehandelingen na toedienen cellen voor IET, 979003108 = Behandeling/ controle met 4 tot max 6 dagbehandelingen na toedienen cellen voor IET, 979003109 = Behandeling/ controle tijdens polikliniekbezoek/ consultatie op afstand en/of maximaal 3 dagbehandelingen na toedienen cellen voor IET

Het valt het Zorginstituut op dat de getallen genoemd bij het gewogen gemiddelde per periode van de follow-up DBC's niet correct zijn. De juiste getallen zijn respectievelijk: €31.667,66 in periode 1, €18.919,37 in periode 2 en €16.847,78 in periode 3. Daarmee komen de totale kosten voor leukaferese, ziekenhuisopname, toediening, follow-up en monitoringskosten uit op €115.599,69. Dit is door de registratiehouder gecorrigeerd. Deze kosten zijn net als de geneesmiddelenkosten van brexu-cel eenmalig in het model meegenomen. Patiënten die worden herbehandeld met brexu-cel ondergaan deze bovenstaande behandelingen niet nog nogmaals. Het Zorginstituut vraagt om een toelichting van de registratiehouder of dit gebruikelijk is. Zijn er bijvoorbeeld genoeg cellen geogst met de eerste leukaferese behandeling voor een tweede CAR-T? De registratiehouder geeft aan dat in geval van herbehandeling er vaak een tweede zak van het product (brexu-cel) beschikbaar is. Slechts in een enkel geval zal er een nieuwe productie moeten plaatsvinden, dit gebeurt met een residu waardoor geen nieuwe aferese nodig is. In de basecase wordt aangenomen dat patiënten die worden herbehandeld met brexu-cel de volledige toedieningskosten toegeschreven krijgen.

De registratiehouder geeft aan dat behandelkosten van de met brexu-cel samenhangende conditionerende chemotherapie niet als eenmalige kosten worden meegenomen. Dit betreffen cyclofosamide 500mg/m<sup>2</sup> en fludarabine 30mg/m<sup>2</sup> op de 5<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> dag voor infusie met brexu-cel. De kosten per patiënt per toediening bedragen respectievelijk €723 en €50 (totaal afgerond €773). Hierbij wordt geen vial sharing aangenomen. Patiënten die worden herbehandeld met brexu-cel ondergaan ook de conditionerende chemotherapie. De totale kosten voor conditionerende chemotherapie inclusief herbehandeling komen neer op €776 en €53.

#### Standaardbehandeling (SoC) en overbruggingstherapie

In **Tabel 14** en **Tabel 15** zijn de behandelingen voor de vergelijkende arm (SoC) weergegeven. De overbruggingstherapie bestaat uit: rituximab, bendamustine en cytarabine. In de ZUMA-2 studie wordt aangegeven dat 36,8% van de patiënten deze overbruggingstherapie moesten volgen. De registratiehouder neemt dit percentage ook aan in het model. Over de overbruggingstherapie heeft het Zorginstituut dezelfde vraag zoals gesteld in paragraaf 2.2. Op dit moment komen de behandelingen tussen FE/BIA en FT, ZUMA-2 en EPAR niet overeen. Het Zorginstituut verzoekt een toelichting van de registratiehouder over deze discrepantie tussen het FE en de overige rapporten. De registratiehouder heeft in een scenarioanalyse de overbruggingstherapie zoals gezien in de EPAR en ZUMA-2 studie getoetst. De beroepsgroep geeft echter aan dat voor deze groep patiënten eerder de overbruggingsbehandeling wordt verwacht zoals gezien in het farmaco-economische rapport. Om deze reden vervalt dit discussiepunt.

**Tabel 14: Dosering SoC**

| Drug          | % patiënten | Dosis                 | Toediening | schema        | omschrijving  |
|---------------|-------------|-----------------------|------------|---------------|---|
| Rituximab*    | 95          | 375 mg/m <sup>2</sup> | IV         | Q4W 6 cycli   | 1 dosis elke 4-week cyclus tot progressie of maximaal 6 cycli |
| Bendamustine* | 35          | 70 mg/m <sup>2</sup>  | IV         | Q4W 2 dagen 6 | 2 dosis elke 4-week cyclus tot progressie                     |

|                              |      |                       |       |                         |  |
|------------------------------|------|-----------------------|-------|-------------------------|--|
|                              |      |                       |       | cycli                   | of maximaal 6 cycli  |
| Cytarabine*                  | 32,5 | 800 mg/m <sup>2</sup> | IV    | Q4W 3 dagen 6 cycli     | 3 dosis elke 4-week cyclus tot progressie of maximaal 6 cycli      |
| Lenalidomide                 | 15,9 | 25 mg                 | Oraal | 21 dagen (7 dagen niet) | Dagelijkse dosering voor 3 weken elke 4-week cyclus tot progressie |
| Bortezomib                   | 6,4  | 1,3 mg/m <sup>2</sup> | IV    | Q3W 4 dagen 9 cycli     | 4 dosis elke 3-week cyclus voor 9 cycli of tot progressie          |
| Doxorubicine (anthracycline) | 3,2  | 60 mg/m <sup>2</sup>  | IV    | Q3W                     | 1 dosis elke 3-week cyclus tot progressie                          |

\*Geneesmiddelen die worden toegediend tijdens de overbruggingschemotherapie

**Tabel 15: Kosten van de SoC**

| Drug                         | Dose per unit | Units per pack | Price per pack |
|------------------------------|---------------|----------------|----------------|
| Rituximab                    | 100 mg        | 2              | € 391.38       |
|                              | 500 mg        | 1              | € 978.45       |
| Bendamustine                 | 25 mg         | 5              | € 244.72       |
|                              | 100 mg        | 5              | € 1,021.17     |
| Cytarabine                   | 100 mg        | 1              | € 2.88         |
|                              | 500 mg        | 1              | € 14.51        |
|                              | 1,000 mg      | 1              | € 29.05        |
| Lenalidomide                 | 25 mg         | 21             | € 2,466.17     |
| Bortezomib                   | 3.5 mg        | 1              | € 447.06       |
| Doxorubicine (Anthracycline) | 10 mg         | 1              | € 9.72         |
|                              | 50 mg         | 1              | € 48.62        |

#### Toedieningskosten

De registratiehouder neemt geen aanvullende toedieningskosten mee voor brexucel. De keuze hiervoor is dat deze kosten al gevangen zijn in de behandelkosten zoals hierboven beschreven is. Het Zorginstituut snapt de keuze om dit voor brexucel zelf niet mee te nemen. Voor de overbruggingstherapie, conditionering chemotherapie en SoC worden wel toedieningskosten meegenomen. Voor de intraveneuze toedieningen wordt €155,86 per toediening gerekend [18]. Voor orale toedieningen worden geen kosten gerekend.

#### Kosten zorggebruik (inclusief monitoringkosten)

Er zijn geen Nederlandse gegevens over het gebruik van zorg in bepaalde gezondheidstoestanden van de patiëntenpopulatie r/r MCL. Om deze reden worden deze gegevens overgenomen uit de NICE beoordeling van brexu-cel (zelfde indicatie als de huidige beoordeling), en wordt aangenomen dat het zorggebruik vergelijkbaar is in Nederland. Het zorggebruik per cyclus per gezondheidstoestand is vervolgens gevalideerd door een Nederlandse klinische expert van de HOVON [14]. Zie **Tabel 16** voor een overzicht van het zorggebruik en de kosten die hiermee samenhangen.

**Tabel 16: Zorggebruik per cyclus en bijbehorende kosten**

| Resource use | Pre-progression | Pre-progression 'cured' | Post-progression | Unit costs | source                   |
|--------------|-----------------|-------------------------|------------------|------------|--------------------------|
| Office visit | 0.50            | 0.08                    | 0.75             | € 148,07   | [19], haematology clinic |



| Resource use          | Pre-progression | Pre-progression 'cured' | Post-progression | Unit costs | source  |
|-----------------------|-----------------|-------------------------|------------------|------------|---|
|                       |                 |                         |                  |            | visit   |
| Inpatient stay        | 0.08            | 0                       | 0.17             | € 713,45   | [19], haemato-oncology inpatient stay                 |
| CT-scan               | 0.08            | 0                       | 0.08             | € 159,85   | [19], average of upper- and lower extremity unit cost |
| PET-scan              | 0.08            | 0                       | 0.08             | € 1.496,19 | [17], DBC 120501                                      |
| Full blood count      | 0.50            | 0                       | 0.75             | € 5,72     | [20], 070702 & 070715 & 077121                        |
| Lactate dehydrogenase | 0.33            | 0                       | 0.42             | € 1,95     | [20], 074892  |
| Lymphocyte counts     | 0.50            | 0                       | 0.75             | € 1,94     | [20], 077121  |
| Bone Marrow Exam      | 0.08            | 0                       | 0                | € 384,21   | [21]  |
| Biopsy                | 0.08            | 0                       | 0                | € 824,09   | [17], DBC 080047                                      |
| Blood transfusion     | 0.08            | 0                       | 0.33             | € 242,30   | [19]  |
| Platelet infusion     | 0               | 0                       | 0.17             | € 585,57   | [19]  |

Wanneer het zorggebruik per cyclus wordt vermenigvuldigd met de kosten per eenheid resulteert dit in de kosten per cyclus per gezondheidstoestand. De kosten per cyclus voor de 'pre-progression' gezondheidstoestand bedraagt €384. Voor gezondheidstoestand 'pre-progression cured' €12 en voor 'post-progression' €551.

#### Kosten levenseinde

Kosten levenseinde zijn in het model geïncludeerd op basis van een gewogen gemiddelde van drie DBC's. Deze weging is gebaseerd op de gerapporteerde frequentie hiervan in de OpenDisData en de kosten zijn afkomstig van de ErasmusMC prijslijst [17, 22]. Zie **Tabel 17**.

Daarnaast worden ook de kosten voor verzorging en verpleging hieraan toegevoegd. De kosten hiervan zijn gebaseerd op de kostenhandleiding. De kosten van palliatieve zorg per dag wordt daarmee ingeschat op €210,30. Op basis van studie Bennet et al. (2016) wordt gezien dat de mediane duur van palliatieve zorg bij kanker 37 dagen is, de kosten per dag worden hier mee vermenigvuldigd [23]. Daarmee komen de totale kosten voor palliatieve zorg per patiënt uit op €7.781.

**Tabel 17: kosten levenseinde**

| DBC                              | Weight (N in 2021) | Tariff                    | Source      |
|----------------------------------|--------------------|---------------------------|-------------|
| 990040003                        | 72 (1,79%)         | € 6.233,60                | [17, 22]    |
| 990040007                        | 930 (23,04%)       | € 1.337,20                | [17, 22]    |
| 990040009                        | 3.034 (75,17%)     | € 517,35                  | [17, 22]    |
| Gewogen gemiddelde DBC           |                    | € 808,24                  | Calculation |
| Gewogen gemiddelde DBC per dag   |                    | €808,24/37 dagen = €21,84 |             |
| Verpleging en verzorging per dag |                    | €188,46                   |             |
| Totaal per dag                   |                    | €210,30                   |             |

Omschrijving DBC code: 990040003 = Ziekenhuisopname i.v.m. palliatieve zorg, 990040007 = ≥ 2 consulten/ consultaties op afstand i.v.m. palliatieve zorg, 990040009 = 1 of 2 consulten/ consultaties op afstand i.v.m. palliatieve zorg

### Kosten bijwerkingen

De registratiehouder neemt aan dat kosten die samenhangen met de behandeling van bijwerkingen al zijn geïncorporeerd in de kosten van zorggebruik per gezondheidstoestand of de kosten die samenhangen met de behandeling van brexucel. Hierbij is een uitzondering gemaakt voor cytokine release syndroom (CRS) en deze kosten worden wel apart meegenomen. Deze aanpak is in lijn met een eerdere beoordeling van het Zorginstituut van axi-cel (Yescarta®) bij r/r DLBCL [24]. De incidentie van een CRS van graad 3 of 4 was afgerond 61,76%. Het is voor het Zorginstituut niet goed te achterhalen waar bovengenoemd percentage op is gebaseerd. De registratiehouder geeft aan dat de incidentie van de bijwerking van CRS graad 2 of hoger niet kon worden verkregen uit de ZUMA-2 studie. Om deze reden heeft de registratiehouder hiervoor de studie van Petersohn et al. gebruikt om de incidentie van de bijwerking te verkrijgen (61,8%). Voor alle andere bijwerkingen is de ZUMA-2 data leidend. Hiermee komt dit discussiepunt te vervallen. Daarnaast wordt in de SmpC aangegeven dat patiënten met een graad 2 CRS ook al behandeld worden met tocilizumab. Op dit moment is alleen graad 3 en 4 meegenomen voor de behandeling. Het Zorginstituut verzoekt om een toelichting over bovengenoemde opmerkingen toe te voegen. Voor het berekenen van de kosten wordt aangenomen dat een patiënt twee dagen op de intensive care (IC) ligt, de kosten voor een IC opname zijn afkomstig van de kostenhandleiding [19]. Daarnaast krijgt een patiënt tocilizumab toegediend (4 dosis 8mg/kg op basis 82kg, zonder vial sharing). In het model wordt in totaal €7.380,90 per CRS behandeling meegenomen. De kosten van bijwerkingen worden in het model als eenmalige kosten meegenomen en bedragen  $61,76\% * €7.380,90 = €4.559$ .

### Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

### Mantelzorgkosten

Voor de mantelzorgkosten wordt onderscheid gemaakt in de gezondheidstoestand (**Tabel 18**). Het aantal mantelzorguren zijn gevalideerd door een Nederlandse klinische expert van HOVON. De kosten voor mantelzorg zijn afkomstig uit de kostenhandleiding en bedragen €15,70 per uur [19].

**Tabel 18: Mantelzorgkosten**

| Gezondheidstoestand      | Aantal uren per maand | Bron                         |
|--------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Progressievrij           | 8                     | Klinische expert HOVON [16]. |
| Progressievrij (gezezen) | 0                     |                              |
| Progressie               | 28                    |                              |

### Reiskosten

Voor de reiskosten wordt onderscheid gemaakt in de gezondheidstoestand. In **Tabel 19** wordt een overzicht gegeven van de gebruikte inputwaarden in het model voor het berekenen van de reiskosten. Het gemiddelde aantal bezoeken per gezondheidstoestand is gebaseerd op de hoogste frequentie van het zorggebruik, gezien in **Tabel 16**. Het valt het Zorginstituut op dat het gemiddelde aantal bezoeken per maand van de patiënten in de gezezen gezondheidstoestand van 0,08 niet in het model terug te vinden is. Dit heeft waarschijnlijk weinig effect omdat dit weinig bezoeken per maand zijn. Voor de transparantie ziet het Zorginstituut een korte toelichting van de registratiehouder. De registratiehouder geeft aan dat dit correct is opgemerkt door het Zorginstituut. De registratiehouder heeft dit niet in

het model aangepast omdat er te weinig tijd voor was en het een klein effect heeft op de uitkomst.

**Tabel 19: Reiskosten**

| Parameter  | Value  | Source                 |
|--|--------|------------------------|
| Average distance to health care provider (round trip, km)  | 14     | Kostenhandleiding [19] |
| Percentage of patients who use car                         | 33%    | Assumption             |
| Percentage of patients who use public transport            | 33%    | Assumption             |
| Percentage of patients who use taxi                        | 33%    | Assumption             |
| Car, costs per km  | € 0.21 | Kostenhandleiding [19] |
| Car, Parking costs per visit                               | € 3.37 | Kostenhandleiding [19] |
| Public transport, costs per km                             | € 0.21 | Kostenhandleiding [19] |
| Taxi, costs per km   | € 2.98 | Kostenhandleiding [19] |
| Taxi, basic rate   | € 3.31 | Kostenhandleiding [19] |
| Mean number of visits per month in pre-progression         | 0.50   | Zie <b>Tabel 16</b>    |
| Mean number of visits per month in pre-progression 'cured' | 0.08   | Zie <b>Tabel 16</b>    |
| Mean number of visits per month in post-progression        | 0.75   | Zie <b>Tabel 16</b>    |

#### Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

#### Productiviteitsverliezen

In de basecase zijn productiviteitsverliezen niet meegenomen. De mediane leeftijd van patiënten in de ZUMA-2 studie bedraagt 65 jaar en in de IKNL analyse zijn de patiënten nog wat ouder (73 jaar). Gezien de ernst van de ziekte en dat de pensioensleeftijd in Nederland op 67 jaar ligt, worden deze kosten niet meegenomen in de analyse. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze aanname met name gezien dit patiënten zijn die zich in de derde behandelingslijn bevinden en de hoge ziektelast behorende bij r/r MCL.

#### Indirecte medische kosten

In een scenarioanalyse zijn de indirecte medische kosten door gewonnen levensjaren opgenomen in het model. Hiervoor is gebruik gemaakt van de Practical Application to Include Disease costs (PAID) tool [25]. De kosten die gerelateerd zijn aan non-hodgkin lymfoom zijn niet meegenomen. De registratiehouder heeft deze scenarioanalyse op basis van de nieuwe basecase niet bijgevoegd.

#### Discussie kosten:

- Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk wat er precies met een periode wordt bedoeld (bij de behandeling met brexu-cel), is dit een cyclus? Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder dit toe te lichten. Deze vraag is niet beantwoord door de registratiehouder.
- Het valt het Zorginstituut op dat het gemiddelde aantal bezoeken per maand van de patiënten in de genezen gezondheidstoestand van 0,08 niet in het model terug te vinden is. Dit heeft waarschijnlijk weinig effect omdat dit weinig bezoeken per maand zijn. Voor de transparantie ziet het Zorginstituut een

korte toelichting van de registratiehouder. De registratiehouder geeft aan dat dit correct is opgemerkt door het Zorginstituut. De registratiehouder heeft dit niet in het model aangepast omdat er te weinig tijd voor was en het een klein effect heeft op de uitkomst.

- In het nieuwe dossier zijn de resultaten van de indirecte medische kosten niet toegevoegd aan de scenarioanalyses voor de nieuwe basecase. Dit is voor dit dossier wel zeer relevant gezien er een langere overleving geclaimd wordt door de registratiehouder.

Conclusie kosten: Het Zorginstituut heeft nog enkele discussiepunten voor de registratiehouder wat betreft de kosten.

#### 2.8.4

##### Modelaannames

In **Tabel 20** worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

**Tabel 20: Overzicht van gedane aannames**

| #  | Assumption   |
|----|--|
| 1  | In the absence of a head-to-head study, a comparison of brexu-cel and Dutch SoC was made based on two independent studies: ZUMA-2 and SCHOLAR-2  |
| 2  | As data on PFS was unavailable in SCHOLAR-2, alternative methodologies were used for the estimation of PFS based on the available SCHOLAR-2 OS data and PFS evidence from the literature   |
| 3  | The pre-progression health state includes patients who respond completely or partially to treatment and those who remain in a stable disease state. Equal utility values and resource allocation is applied to all patients in the pre-progression health state                                    |
| 4  | OS estimates are corrected for background mortality under the assumption that the age- and gender-adjusted risk of death from r/r MCL of patients can never be lower than the age- and gender-adjusted mortality risk of the general population  |
| 5  | Patients in pre-progression who live beyond a certain time point ('cure point', default 5 years) may have different costs and utility values compared with before this 'cure point'  |
| 6  | All parametric models for OS and PFS have been calibrated for Dutch general population mortality based on the gender-ratio as observed in ZUMA-2 and the mean age at baseline of ZUMA-2  |
| 7  | The parametric model has been based on data from the full trial period and it is assumed that the survival pattern continues in the same fashion beyond the trial period   |
| 8  | Multiple options for OS and PFS extrapolation curves are included in the model for each treatment option. These are implemented in such a way that PFS equals OS in case PFS becomes larger than OS in terms of absolute survival  |
| 9  | The model assumes that the OS and PFS fitted to the model will hold over the longer term   |
| 10 | Patients who are in PFS for at least 60 months (i.e. 5 years) can be considered 'cured'  |
| 11 | Patients who are 'cured' will only experience death from other causes, based on adjusted Dutch specific population mortality estimates. In the base case a hazard ratio of 1.09 is applied to the background mortality to account for the impact of prior treatments on survival in these patients |
| 12 | Only AEs for brexu-cel are considered. Conservatively, no AEs for SoC are considered   |
| 13 | Health state utilities are assumed to be the same regardless of treatment and do only differ by health state (different utilities for pre-progression < five years, pre-progression 'cured' and progressed).   |
| 14 | For disutilities that could not be identified, a disutility equal to the maximum of the identified non-CRS adverse event disutilities was assumed  |
| 15 | Patients who are 'cured' have the same health state utility as patients in PFS   |
| 16 | Patients who are 'cured' incur only the costs of a yearly haematologist visit  |

| #  | Assumption   |
|----|--|
| 17 | The health state costs are assumed the same regardless of treatment and treatment arm  |
| 18 | Treatment-specific monitoring is assumed included in the health state costs and assumed equal regardless of treatment arm  |
| 19 | Costs for all grade 3 or 4 AEs of brexu-cel other than cytokine release syndrome, are already included in the lump-sum cost and thus not included separately in the model                          |
| 20 | It is assumed that the cost of conditioning chemotherapy is not part of the CAR-T drug acquisition cost and additional drug acquisition costs apply for the conditioning chemotherapy              |
| 21 | No vial sharing is considered in costing of intravenous treatments; thus, wastage is considered  |
| 22 | End of life costs are assumed to be incurred by everyone who dies  |
| 23 | Based on the age of the modelled population and the severity of their disease, it is assumed that these patients no longer work at baseline. Therefore, productivity loss costs are not considered |

## 2.9 Validatie

### 2.9.1 Validatie van de input data

Een klinisch expert van HOVON heeft een input validatie uitgevoerd. Hierbij zijn de volgende gegevens gevalideerd: na welke periode patiënten als genezen kunnen worden beschouwd en hun sterftkans, samenstelling SoC, zorggebruik en kosten. De resultaten hiervan zijn als bron bijgevoegd door de registratiehouder.

### 2.9.2 Technische validatie

De validatie van het model is uitgevoerd door een gezondheidseconoom van IQVIA en was niet betrokken bij het schrijven van het dossier of het omzetten van het internationale model naar de Nederlandse situatie. De registratiehouder heeft een technisch validatie rapport van het economische model bijgevoegd.

## 2.10 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

### 2.10.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)

In bijlage 1 worden de geïncludeerde parameters in de DSA gepresenteerd.

### 2.10.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

In bijlage 2 worden de geïncludeerde parameters en de bijbehorende kansverdelingen in de PSA gepresenteerd.

### 2.10.3 Scenarioanalyses

De scenarioanalyses die zijn uitgevoerd zijn schematisch weergegeven in **Tabel 21**. Het Zorginstituut verzoekt nog scenarioanalyses waarin een van de basecase parametrische modellen gelijk blijft, om zo het effect van een variatie in een scenario beter te begrijpen. Daarnaast mist op dit moment bijvoorbeeld een Log-normal MCM met een weibull of een exponential MCM met een exponential. Daarnaast mist, zoals eerder in de tekst benoemd, de scenarioanalyses waarin alternatieve lagere utiliteiten zijn getoetst. De registratiehouder heeft in het dossier de verzoeken van het Zorginstituut toegevoegd aan de scenarioanalyses. Dit punt komt hiermee te vervallen.

#### **Tabel 21: Scenarioanalyses**

|             |   |                           |
|-------------|---|---------------------------|
| Scenario    | Alternative ZUMA-2 survival distributions and SCHOLAR-2 survival distributions/parameters   |                           |
|             | ZUMA-2 OS/PFS distribution  | SCHOLAR-2 OS distribution |
| Base case   | Log-normal MCM  | Weibull                   |
| 1           | Log-normal MCM  | Log-logistic              |
| 2           | Log-normal MCM  | Exponential               |
| 3           | Exponential MCM   | Weibull                   |
| 4           | Log-logistic MCM  | Weibull                   |
| 5           | Log-normal standard   | Weibull                   |
| 6           | Exponential standard  | Weibull                   |
| 7           | Gompertz standard   | Log-logistic              |
| 8           | Weibull standard  | Exponential               |
| Scenario    | SCHOLAR-2 PFS variation   |                           |
| 9           | SCHOLAR-2 PFS HR 0.582 (-20%)   |                           |
| 10          | SCHOLAR-2 PFS HR 0.872 (+20%)   |                           |
| 11          | SCHOLAR-2 PFS HR 0.001 (i.e., no PFS)   |                           |
| 12          | SCHOLAR-2 PFS HR 1.0 (i.e., PFS equals OS)  |                           |
| Scenario 13 | SCHOLAR-2 data matched to ZUMA-2 ITT population (Weibull)   |                           |
| Scenario 14 | ZUMA-2 safety population (Exponential MCM)  |                           |
| Scenario    | Alternative 'cure points'   |                           |
| 15          | 'Cure point' at 24 months   |                           |
| 16          | 'Cure point' at 120 months  |                           |
| 17          | 'Cure point' at 600 months (i.e., no 'cure')  |                           |
| Scenario 18 | HR of 1.18 for cured patients (compared to the general population)  |                           |
| Scenario 19 | Mortality of 'cured' patients equal to Dutch general population mortality   |                           |
| Scenario 20 | Dutch general population utility (0.869) for 'cured' patients   |                           |
| Scenario 21 | Testing lower utility values for pre-progression and pre progression (cured) -20% (0.8)   |                           |
| Scenario 22 | Health state utilities from NICE ibrutinib technology appraisal   |                           |
| Scenario 23 | Excluding retreatment costs for brexu-cel   |                           |
| Scenario 24 | Using the leukapheresis, hospitalization, administration, follow-up and monitoring costs for brexu-cel as in the preliminary dossier for brexu-cel and the ZIN assessment report for the re-evaluation of axi-cel |                           |
| Scenario 25 | Using higher costs for bridging chemotherapy (€8,765 = a factor 20 higher)  |                           |
| Scenario 26 | Inclusion of healthcare costs of unrelated illness  |                           |

#### 2.10.4

##### *Value Of Information (VOI) analyse*

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van brexu-cel. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALY's verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. Het risico van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en

vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALY's en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses: Het Zorginstituut heeft geen verdere opmerkingen bij de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses.

## 2.11

### Literatuurstudie

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van Medline, Embase en Cochrane op 13 februari 2019. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften, waaronder: American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Hematology (ASH), European Hematology Association (EHA) en International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR Annual International and Annual European Congress). Daarnaast is gezocht naar internationale data bij andere HTA organisaties zoals NICE.

In **Tabel 22** zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de studie die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag (pivotal studie).

**Tabel 22: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

| <i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]</i>           | <i>onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>                      | <i>patiënten</i> |  | <i>interventie en controle</i>                                  | <i>follow-upduur</i>   | <i>belangrijkste uitkomstmaten</i>                               |
|--|---|------------------|--|---|--|--|
|  |   | <i>aantal</i>    | <i>kenmerken</i>   |   |  |  |
| Wang et al. 2019 (ZUMA-2) [6]                                      | Single-arm, multicenter, open label, fase 2 [ITT]                         | N=74             | Gem. 64 jaar, 100% ECOG PS 0-1, mediaan 3 eerdere behandellijnen | Conditionerende chemotherapie en brexu-cel. Geen controlegroep. | 26,0   | Primair: ORR<br>Secundair: responsduur, PFS, OS en incidentie AE |
| Petersohn et al. 2022 Europese chart-review studie (SCHOLAR-2) [7] | Retrospectieve, observationele multicenter studie met patient level data. | N=59             | Gem. 64 jaar, 100% ECOG 0-1. Mediaan 3 eerdere behandellijnen    | Behandelopties gebruikt in dagelijkse praktijk                  | Niet specifiek gerapporteerd maar tenminste 12 maanden potentiële FU | OS   |





## 3 Resultaten farmaco-economische evaluatie

### 3.1 Ziektebelasting

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektebelasting (**Tabel 23**) voor de huidige patiëntgroep. De ziektebelasting is berekend met de proportional shortfall methode. Omdat de ziektebelasting tussen de 0,71 en 1,0 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per QALY relevant bij deze aandoening.

**Tabel 23: Berekening ziektebelasting van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer.**

|  |             |
|--|-------------|
| Resterende QALYs met standaard behandeling                   | 2,02        |
| QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht) | 16,75       |
| Absoluut QALY verlies (fair innings)                         | 14,73       |
| <b>Proportional shortfall</b>                                | <b>0,88</b> |

### 3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met brexu-cel resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van SoC (zie **Tabel 24**). Het verschil in effecten wordt voornamelijk veroorzaakt doordat patiënten in de brexu-cel arm langer in leven blijven vergeleken met de SoC arm. Daarnaast bevinden meer patiënten zich in de PFS gezondheidstoestand, wat gepaard gaat met hogere utiliteiten.

**Tabel 24: Incrementele effecten van behandeling met brexu-cel versus SoC, discontering 1,5%**

|                            | Brexu-cel | SoC  | incrementeel |
|----------------------------|-----------|------|--------------|
| Gewonnen levensjaren (LYG) | 8,38      | 2,38 | 6,00         |
| QALYs                      | 6,92      | 1,94 | 4,98         |

### 3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met brexu-cel resulteert in € 505.160 extra kosten (verdisconteerd). Zie **Tabel 25** voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. De extra kosten worden hoofdzakelijk veroorzaakt door de kosten rondom brexu-cel. Dit zijn onder andere de kosten van aferese, brexu-cel en behandelingen rondom toediening van brexu-cel zoals conditionerende chemotherapie.

**Tabel 25: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van brexu-cel versus SoC, discontering 4%**

|                     | Brexu-cel | SoC      | incrementeel |
|---------------------|-----------|----------|--------------|
| Behandelmkosten     | € 503,506 | € 19,623 | € 483,883    |
| Kosten zorggebruik  | € 19,569  | € 11,104 | € 8,465      |
| Kosten levenseinde  | € 5,829   | € 7,221  | -€ 1,393     |
| Kosten bijwerkingen | € 4,559   | € 0      | € 4,559      |

|                      |                  |                 |                  |
|----------------------|------------------|-----------------|------------------|
| Mantelzorgkosten     | € 15,918         | € 6,272         | € 9,646          |
| Reiskosten           | € 861            | € 298           | € 563            |
| <b>Totale kosten</b> | <b>€ 549,381</b> | <b>€ 44,220</b> | <b>€ 505,160</b> |

### 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): € 84.140 per LYG en € 101.448 per QALY ten opzichte van SoC (zie **Tabel 26**).

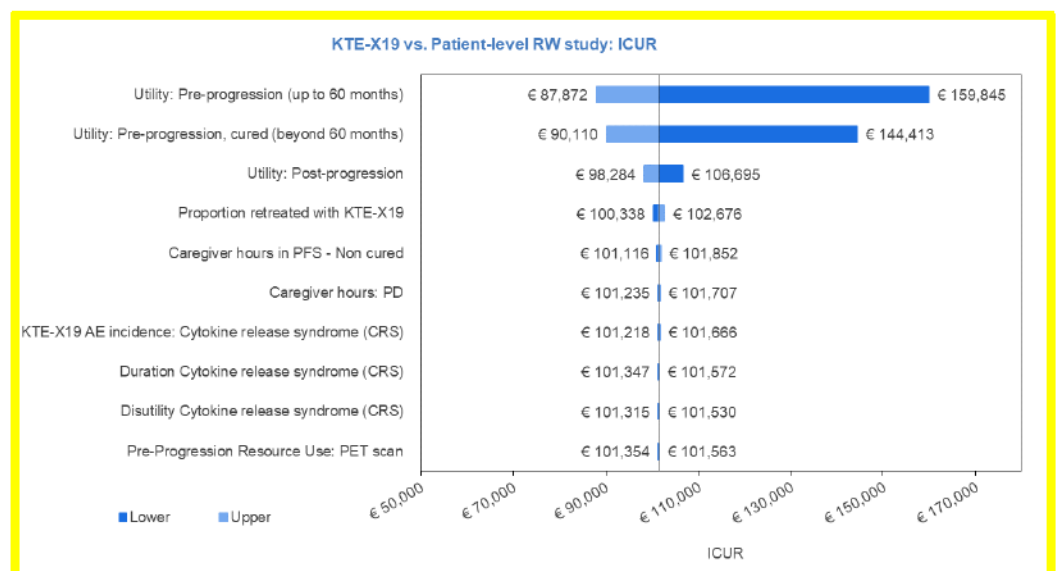
**Tabel 26: Incrementele kosteneffectiviteit van brexu-cel versus SoC**

|   |                |
|---|----------------|
| Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)                               | € 84.140/LYG   |
| Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) | € 101.448/QALY |

### 3.5 Gevoeligheidsanalyses

#### 3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Bijlage 1 geeft de parameters weer die zijn gebruikt in de univariate gevoeligheidsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder. **Figuur 8** geeft de resultaten weer in de vorm van een tornadodiagram met de parameters die de meeste invloed op de ICER hebben. De univariate gevoeligheidsanalyse laat zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de utiliteiten in de progressievrije, progressievrije (gezenen) en progressie gezondheidstoestand.

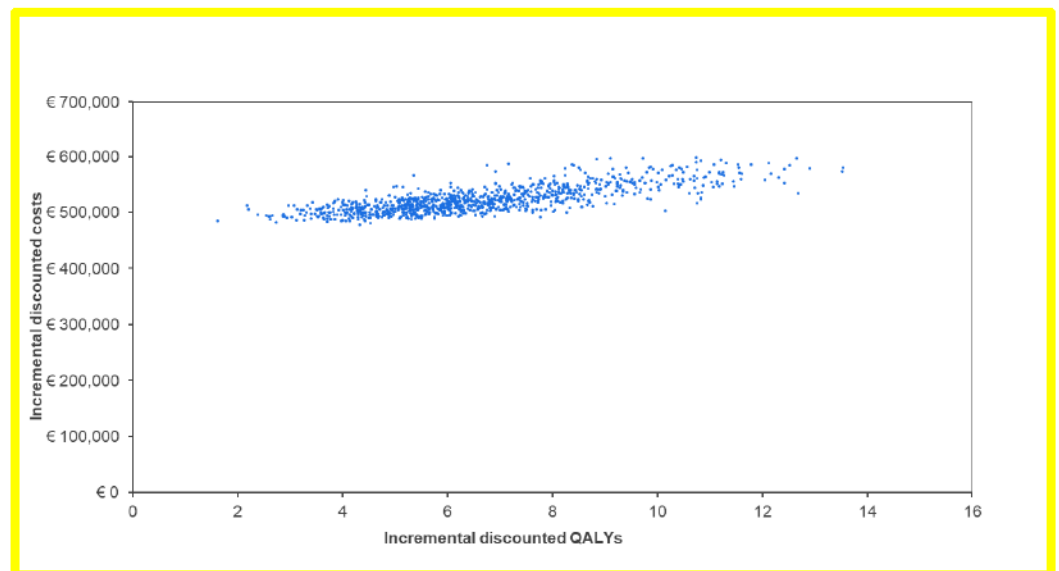


**Figuur 8: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.**

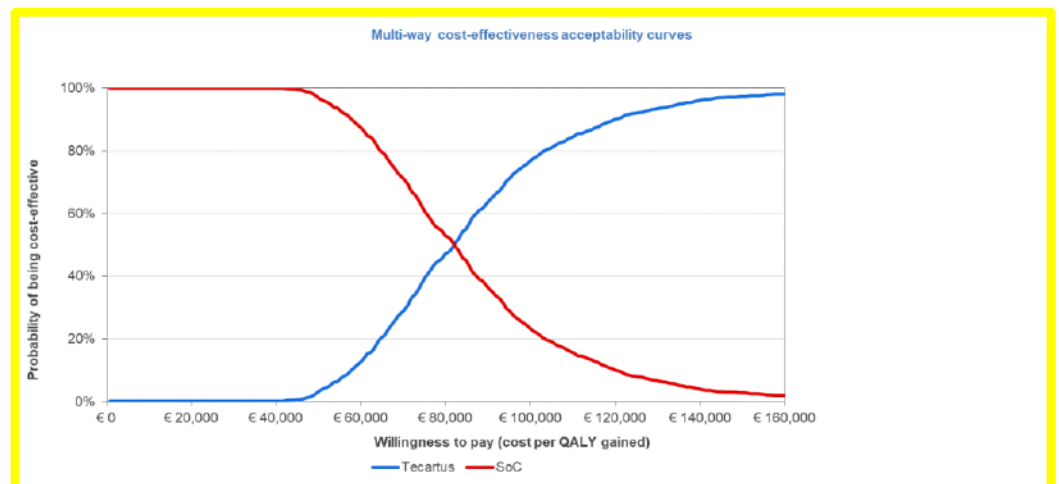
#### 3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

**Figuur 9** en **Figuur 10** geven de resultaten van de PSA ten opzichte van SoC weer. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is de kans dat brexu-cel kosteneffectief is ongeveer 47%. De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zijn niet geüpdatet voor de nieuwe distributie in de basecase

door de registratiehouder. De ICER van 1.000 simulaties die de registratiehouder deed komen uit rond de €79.306 per QALY uit. Dit is een erg groot verschil met de deterministische ICER van €101.448 per QALY. De PSA is op dit moment niet bruikbaar.



**Figuur 9: Incrementele kosten en effecten van brexu-cel ten opzichte van SoC: PSA met 1.000 simulaties.**



**Figuur 10: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen brexu-cel en SoC (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties).**

### 3.5.3

#### Scenarioanalyses

In **Tabel 27** staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Het valt hierbij op dat als de uitkomsten van de drie scenario's met standaard distributies worden bekeken, hierbij de ICER flink toeneemt. De ICER varieert bij deze drie combinaties van standaard distributies tussen de €133.191 en €322.097, met een basecase ICER uitgaande van MCM van €87.633.

Daarnaast heeft het Zorginstituut op basis van deze uitkomsten nog een vraag. Het valt op dat het verschil tussen scenario 15 (cure point at 600 months) en de

basecase zeer klein is. Zo blijven de incrementele gewonnen levensjaren en QALY's exact gelijk en is er slechts een kleine toename in de kosten te zien wat alleen wordt veroorzaakt door de kosten van ziektemanagement. Dit wekt de suggestie dat er nog iets van de genezingsassumptie in het model aanwezig is. Het Zorginstituut wil dat de registratiehouder dit toelicht. Op dit moment is dit punt in het model niet transparant. Het Zorginstituut verwacht in deze situatie eerder een uitkomst die meer richting de uitkomst van de standaard parametrische modellen gaat. In deze modellen wordt namelijk ook geen genezing aangenomen. De registratiehouder geeft aan dat de genezingsassumptie data gedreven is, dit kan niet manueel worden aangepast. Het tijds punt kan wel worden aangepast, dit bepaalt alleen op welk moment de kosten en utiliteiten van PFS overgaan op PFS genezen. Het tijds punt heeft dus geen invloed op de overleving in het model. Omdat de utiliteiten voor PFS en PFS genezen gelijk zijn heeft dit punt geen invloed op de QALY's. Gezien de genezingsassumptie data gedreven is, blijft het onduidelijk waarom het model ongewijzigd is gebleven terwijl er nieuwe data beschikbaar is.

In het nieuwe dossier zijn de resultaten van de indirecte medische kosten niet toegevoegd aan de scenarioanalyses. Dit is voor dit dossier wel zeer relevant.

**Tabel 27: Resultaten scenarioanalyse**

| Scenario  | Δ LYs | Δ QALYs | Δ costs   | ICER (€/QALY) | Diff. vs. base case |
|---|-------|---------|-----------|---------------|---------------------|
| Base case analysis  | 6.00  | 4.98    | € 505,160 | € 101,448     | 0.0%                |
| 1. ZUMA-2 OS/PFS Log-normal MCM; SCHOLAR-2 OS Log-logistic    | 5.00  | 4.18    | € 497,674 | € 119,103     | +17.4%              |
| 2. ZUMA-2 OS/PFS Log-normal MCM; SCHOLAR-2 OS Exponential     | 6.34  | 5.25    | € 507,037 | € 96,666      | -4.7%               |
| 3. ZUMA-2 OS/PFS Exponential MCM; SCHOLAR-2 OS Weibull        | 7.06  | 5.82    | € 510,102 | € 87,662      | -13.6%              |
| 4. ZUMA-2 OS/PFS Log-logistic MCM; SCHOLAR-2 OS Weibull       | 6.35  | 5.26    | € 506,447 | € 96,281      | -5.1%               |
| 5. ZUMA-2 OS/PFS Log-normal standard; SCHOLAR-2 OS Weibull    | 4.30  | 3.41    | € 511,613 | € 150,215     | +48.1%              |
| 6. ZUMA-2 OS/PFS Exponential standard; SCHOLAR-2 OS Weibull   | 2.03  | 1.56    | € 503,504 | € 322,097     | +217.5%             |
| 7. ZUMA-2 OS/PFS Gompertz standard; SCHOLAR-2 OS Log-logistic | 4.55  | 3.76    | € 500,363 | € 133,191     | +31.3%              |
| 8. ZUMA-2 OS/PFS Weibull standard; SCHOLAR-2 OS Exponential   | 3.61  | 2.82    | € 510,838 | € 181,060     | +78.5%              |
| 9. SCHOLAR-2 PFS HR 0.582 (-20%)                              | 6.00  | 5.02    | € 505,181 | € 100,599     | -0.8%               |
| 10. SCHOLAR-2 PFS HR 0.872 (+20%)                             | 6.00  | 4.94    | € 505,472 | € 102,413     | +1.0%               |
| 11. SCHOLAR-2 PFS HR 0.001 (no PFS)                           | 6.00  | 5.16    | € 515,112 | € 99,913      | -1.5%               |
| 12. SCHOLAR-2 PFS HR 1.0 (PFS equals OS)                      | 6.00  | 4.90    | € 505,948 | € 103,334     | +1.9%               |
| 13. SCHOLAR-2 matched dataset (Weibull)                       | 6.00  | 4.98    | € 506,594 | € 101,669     | +0.2%               |
| 14. ZUMA-2 safety population (Lognormal MCM)                  | 7.43  | 6.12    | € 511,926 | € 83,608      | -17.6%              |
| 15. 'Cure point' at 24 months                                 | 6.00  | 4.98    | €         | €             | -0.6%               |

| Scenario  | Δ LYs | Δ QALYs | Δ costs   | ICER (€/QALY) | Diff. vs. base case |
|---|-------|---------|-----------|---------------|---------------------|
|   |       |         | 502,137   | 100,841       |                     |
| 16. 'Cure point' at 120 months  | 6.00  | 4.98    | € 510,304 | € 102,481     | +1.0%               |
| 17. 'Cure point' at 600 months (i.e., no 'cure')  | 6.00  | 4.98    | € 519,048 | € 104,238     | +2.7%               |
| 18. SMR of 1.18 for cured patients (compared to the general population)   | 5.88  | 4.87    | € 505,163 | € 103,753     | +2.3%               |
| 19. Mortality of 'cured' patients equal to Dutch general population mortality   | 6.14  | 5.10    | € 505,156 | € 99,057      | -2.4%               |
| 20. Average Dutch general population utility (0.869) for 'cured' patients   | 6.00  | 5.06    | € 505,160 | € 99,897      | -1.5%               |
| 21. Testing lower utility values for preprogression and pre progression (cured) -20% (0.8)  | 6.00  | 4.71    | € 505,160 | € 107,244     | +5.7%               |
| 22. Health state utilities from NICE ibrutinib technology appraisal   | 6.00  | 4.56    | € 505,160 | € 110,787     | +9.2%               |
| 23. Exclude Tecartus retreatment costs  | 6.00  | 4.98    | € 478,621 | € 96,119      | -5.3%               |
| 24. Using the leukapheresis, hospitalization, administration, follow-up and monitoring costs for Tecartus as in the preliminary dossier | 6.00  | 4.98    | € 470,188 | € 94,425      | -6.9%               |
| 25. Using higher costs for bridging chemotherapy (€8,765 = a factor 20 higher)  | 6.00  | 4.98    | € 513,487 | € 103,121     | +1.6%               |

### 3.5.4

#### Value Of Information (VOI) analyse

De kans dat brexu-cel bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY kosteneffectief is 34% (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kan worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor brexucabtagene autoleucel bedraagt de populatie EVPI €22.432.357na 15 jaar (**Tabel 28**). Derhalve bestaat er bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY naar verwachting een substantieel risico om een beslissing te nemen die niet kosteneffectief zal zijn. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is er namelijk veel onzekerheid over de kosteneffectiviteit van brexu-cel. Het is belangrijk om te realiseren dat niet alle onzekerheden in de PSA zijn gereflecteerd (bijvoorbeeld structurele onzekerheid), en dat de EVPI de impact van deze onzekerheden dus niet reflecteert. Daarnaast dient vermeld te worden dat deze EVPI conditioneel is op de huidige ICER, en dus de huidige prijs van brexu-cel in het model.

**Tabel 28: Resultaten van de VOI analyse, populatie EVPI curve**

| Lifetime of the technology | PEVPI       |
|----------------------------|-------------|
| 1                          | € 1,939,991 |
| 2                          | € 3,805,367 |
| 3                          | € 5,598,998 |
| 4                          | € 7,323,644 |

| <b>Lifetime of the technology</b> | <b>PEVPI</b> |
|-----------------------------------|--------------|
| 5                                 | € 8,981,956  |
| 6                                 | € 10,576,488 |
| 7                                 | € 12,109,691 |
| 8                                 | € 13,583,925 |
| 9                                 | € 15,001,457 |
| 10                                | € 16,364,470 |
| 11                                | € 17,675,058 |
| 12                                | € 18,935,239 |
| 13                                | € 20,146,952 |
| 14                                | € 21,312,061 |
| 15                                | € 22,432,357 |

## 4 Discussie en Conclusies

### Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is, en dat de uitkomsten van de analyse onvoldoende zijn voor besluitvorming.

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden hieronder genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen:

- Er is een redelijk verschil tussen het survival percentage van OS en PFS. De registratiehouder geeft aan dat dit klinisch aannemelijk is omdat patiënten met progressie nog steeds een langdurige respons kunnen hebben voor de algehele overleving. De beroepsgroep geeft aan dat het niet waarschijnlijk is dat patiënten met progressie na brexu-cel nog een lange overleving hebben. Dit is een inconsistentie tussen het model en de klinische praktijk in het voordeel van de brexu-cel arm.
- De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zijn niet geüpdatet voor de nieuwe distributie in de basecase door de registratiehouder. De ICER van 1.000 simulaties die de registratiehouder deed komen rond de €79.306 per QALY uit. Dit is een erg groot verschil met de deterministische ICER van €101.448 per QALY. Bij het opnieuw runnen van deze analyse blijft de uitkomst steeds rondom de referentiewaarde van €80.000 per QALY. De PSA is op dit moment niet bruikbaar.
- In het nieuwe dossier zijn de resultaten van de indirecte medische kosten niet toegevoegd aan de scenarioanalyses voor de nieuwe basecase. Dit is voor dit dossier wel zeer relevant gezien er een langere overleving geclaimd wordt door de registratiehouder.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- Bij het uitvoeren van een indirecte vergelijking op basis van niet gerandomiseerde studies, is er altijd sprake van onzekerheid door onbekende of niet gemeten factoren die mogelijk de uitkomst kunnen beïnvloeden maar niet zijn meegenomen in het model. Dit zorgt voor een grote onzekerheid, en is daarom inferieur aan een directe vergelijking.

Daarnaast is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Het Zorginstituut vindt het niet rechtvaardig om in de basecase uit te gaan van genezing, en dus een mixture cure model. Het Zorginstituut wil dat in de basecase uit wordt gegaan van een standaard PSM zonder genezingsassumptie. Dit dient aangepast te worden door de registratiehouder. Het mixture cure model met genezingsassumptie kan wel in een scenario toegevoegd worden om het effect hiervan op de ICER te laten zien. De keuze van de registratiehouder om uit te gaan van een mixture cure model wordt



gedreven door de validatie van experts, aannemelijke cure fracties op basis van eerdere ervaring met een CAR-T in de DLBCL setting en het gebruik van eenzelfde soort model bij de herbeoordeling van axicabtagene ciloleucl (axi-cel, Yescarta®) bij behandeling van DLBCL. Hierbij wil het Zorginstituut benadrukken dat de twee ziektes wel degelijk van elkaar verschillen zoals eerder benoemd, en het de vraag oproept of DLBCL wel generaliseerbaar is voor MCL. In de NICE beoordeling van brexu-cel in r/r MCL wordt aangegeven dat klinische experts een follow-up van 3 jaar nodig achten om te spraken van betrouwbaar bewijs voor genezing. Gezien er nu follow-up data van iets meer dan 2 jaar (26 maanden) beschikbaar is, brengt dit veel onzekerheid met zich mee. Voor de beoordeling van axi-cel was er iets meer dan 3 jaar follow-up data beschikbaar. Tevens wordt in het farmacotherapeutische dossier niet uitgegaan van een curatie.

De registratiehouder geeft aan het op dit punt niet eens te zijn met het Zorginstituut. Er wordt aangegeven dat er recent een data update van ZUMA-2 is gepubliceerd met een mediane follow up van 35,6 maanden (bijna 3 jaar). Echter is deze data niet meegenomen in het kosteneffectiviteitsmodel. Op dit moment wordt de hele kosteneffectiviteitsanalyse dus uitgevoerd op basis van de data van 26 maanden. De registratiehouder heeft de data alleen beschrijvend toegevoegd aan het dossier, de figuren, tabellen en model zijn niet geüpdatet met deze nieuwe data. Juiste implementatie van de nieuwe data in het model en het dossier is noodzakelijk voor de beoordeling. Het Zorginstituut blijft derhalve bij het standpunt dat er met deze data (mediane FU 26 maanden) waarop het kosteneffectiviteitsmodel is gebaseerd, geen curatie geclaimd kan worden. Het is dan ook niet duidelijk voor het Zorginstituut waarom deze data niet zijn meegenomen in het model.

- De OS data van de ZUMA-2 studie is nog immatuur en wordt met deze follow-up van 26 maanden nog niet bereikt. In de nieuwe data cutoff is de OS wel bereikt (mediaan 47,4 maanden), echter zijn deze data zoals eerder genoemd niet toegevoegd aan de analyse. Daarnaast is de PFS niet verzameld in de SCHOLAR-2 studie, deze wordt geschat op basis van een HR. Dit brengt onzekerheid met zich mee aangezien data worden geëxtrapoleerd naar een tijdshorizon van 50 jaar.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 15-08-2022*

## 5 Literatuur

1. EMA. Summary of Product Characteristics Tecartus (autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells). 2020.
2. Leukemia en lymphoma society. Mantle cell lymphoma facts. 2014.
3. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Mantelcellymfoom 2021 [Available from: <https://iknl.nl/kankersoorten/hemato-oncologie/nkr-cijfers/mcl>].
4. Dinmohamed A.G. Outcomes of MCL patients after ibrutinib - A population-based study. 2021.
5. Gilead. Notulen van een validatie met drie Nederlandse klinische experts van de Nederlandse behandelpraktijk anno 2021 van volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. 2022.
6. Wang ML, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19, an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, in patients (Pts) with relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL): results of the phase 2 ZUMA-2 study. *Blood*. 2019;134:754.
7. Petersohn S, Salles G, Wang M. Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. 2022.
8. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report Tecartus. 2020.
9. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(27):3059.
10. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;JCO. 21.02370.
11. National Institute for Health and Care Excellence. TA677: Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma. 2021.
12. Gilead. ZUMA-2 MCL advisory board and 1x1 interviews summary findings. 2020.
13. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014;32(10):1066-73.
14. Gilead. Notulen van een validatie met een Nederlandse klinische expert ten behoeve van de budgetimpact- en farmaco-economische analyse voor Tecartus voor behandeling volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer.; 2022.
15. Oluwole OO, Jansen JP, Lin VW, Chan K, Keeping S, Navale L, et al. Comparing efficacy, safety, and preinfusion period of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel in relapsed/refractory large B cell lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020;26(9):1581-8.
16. Gilead. Notulen van een validatie met een Nederlandse klinische expert ten behoeve van de budgetimpact- en farmaco-economische analyse voor Tecartus® voor de behandeling van volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. Data on File. 2022.

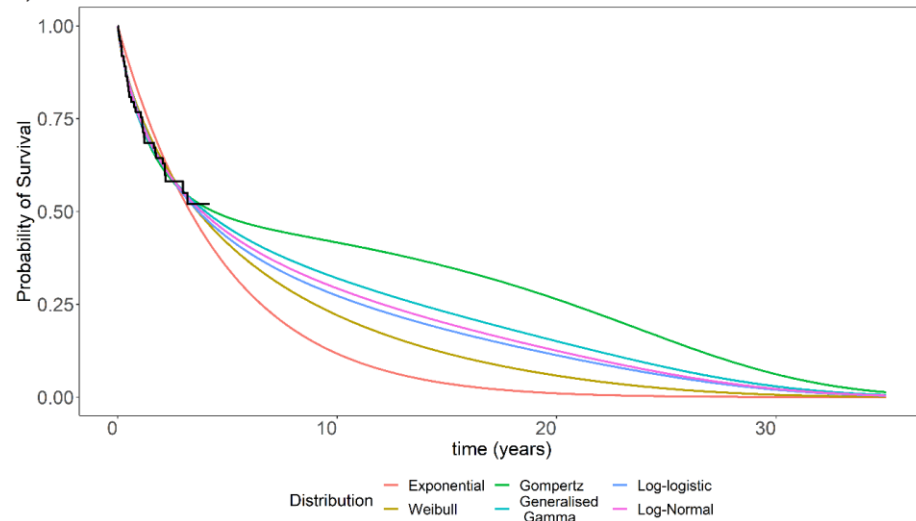
17. Erasmus MC. Passanten Prijslijst. 2022.
18. Franken MG, Kanters TA, Coenen JL, de Jong P, Koene HR, Lugtenburg PJ, et al. Potential cost savings owing to the route of administration of oncology drugs: a microcosting study of intravenous and subcutaneous administration of trastuzumab and rituximab in the Netherlands. *Anti-cancer drugs*. 2018;29(8):791-801.
19. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, Kanters T, Tan SS. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg In opdracht van Zorginstituut Nederland Geactualiseerde versie. 2015.
20. Star-shl. Tarieven laboratoriumdiagnostiek 2022 [cited 17 February 2022. Available from: <https://www.star-shl.nl/patient/tarieven/?tariefgroep=laboratoriumdiagnostiek>.
21. Holtzer-Goor KM, Bouwmans-Frijters CA, Schaafsma MR, de Weerd O, Joosten P, Posthuma EF, et al. Real-world costs of chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands. *Leuk Res*. 2014;38(1):84-90.
22. Nederlandse Zorgautoriteit. Open data van de Nederlandse Zorgautoriteit [cited 17 February 2022. Available from: <https://www.opendisdata.nl/>.
23. Bennett MI, Ziegler L, Allsop M, Daniel S, Hurlow A. What determines duration of palliative care before death for patients with advanced disease? A retrospective cohort study of community and hospital palliative care provision in a large UK city. *BMJ Open*. 2016;6(12):e012576.
24. Zorginstituut Nederland. Advies herbeoordeling sluisgeneesmiddel axicabtagene ciloleucel (Yescarta®). 2021.
25. van Baal PH, Wong A, Slobbe LC, Polder JJ, Brouwer WB, de Wit GA. Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(3):175-87.

BIJLAGE 1: scenarioanalyse – extrapolatie standaard parametrische modellen

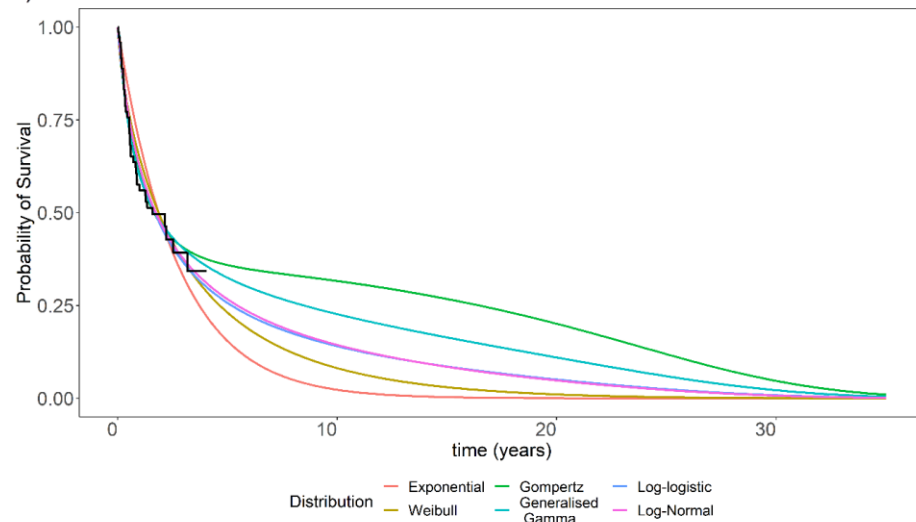
In deze bijlage worden de uitkomsten van de extrapolatie op basis van standaard parametrische modellen weergegeven. De registratiehouder neemt in een scenarioanalyse de Gompertz (meest optimistisch), lognormaal (gemiddeld) en Weibull distributies (meest pessimistisch) mee.

**Figuur bijlage 1: resultaten standaard parametrische modellen voor OS en PFS (ZUMA-2 ITT)**

a) OS



b) PFS



The black lines on these graphs represent the Kaplan-Meier curves.

**Tabel bijlage 1: Statistische fit voor OS**

| Distribution | Parameter | Value                   | AIC   | BIC   |
|--------------|-----------|-------------------------|-------|-------|
| Exponential  | Log Rate  | -4.10<br>(-4.47, -3.74) | 327.3 | 331.9 |
| Gen gamma    | mu        | 3.64<br>(1.75,5.53)     | 325.7 | 334.9 |
|              | Log Sigma | 0.83<br>(0.36,1.3)      |       |       |

| Distribution      | Parameter        | Value                               | AIC          | BIC          |
|-------------------|------------------|-------------------------------------|--------------|--------------|
|                   | Q                | -0.48<br>(-2.94,1.98)               |              |              |
| <b>Gompertz</b>   | <b>Scale</b>     | <b>-0.04</b><br><b>(-0.08,0)</b>    | <b>323.7</b> | <b>330.6</b> |
|                   | <b>Shape</b>     | <b>0.03</b><br><b>(0.01,0.05)</b>   |              |              |
| Log-logistic      | Log Shape        | -0.17<br>(-0.5,0.16)                | 324.5        | 331.4        |
|                   | Log Scale        | 3.89<br>(3.28,4.51)                 |              |              |
| <b>Log-normal</b> | <b>mu</b>        | <b>3.95</b><br><b>(3.27,4.63)</b>   | <b>323.9</b> | <b>330.8</b> |
|                   | <b>Log Sigma</b> | <b>0.73</b><br><b>(0.42,1.04)</b>   |              |              |
| <b>Weibull</b>    | <b>Log Shape</b> | <b>-0.32</b><br><b>(-0.66,0.02)</b> | <b>325.4</b> | <b>332.3</b> |
|                   | <b>Log Scale</b> | <b>4.37</b><br><b>(3.75,4.99)</b>   |              |              |

Tabel bijlage 1: Statistische fit voor PFS

| Distribution      | Parameter        | Value                                 | AIC          | BIC          |
|-------------------|------------------|---------------------------------------|--------------|--------------|
| Exponential       | Log Rate         | -3.5<br>(-3.83, -3.18)                | 344.2        | 348.8        |
| Gen gamma         | mu               | 2.10<br>(0.83,3.37)                   | 336.4        | 345.7        |
|                   | Log Sigma        | 0.59<br>(0.26,0.91)                   |              |              |
|                   | Q                | -1.38<br>(-3.04,0.29)                 |              |              |
| <b>Gompertz</b>   | <b>Scale</b>     | <b>-0.06</b><br><b>(-0.1, -0.02)</b>  | <b>336.8</b> | <b>343.7</b> |
|                   | <b>Shape</b>     | <b>0.06</b><br><b>(0.03,0.08)</b>     |              |              |
| Log-logistic      | Log Shape        | -0.07<br>(-0.34,0.21)                 | 338.5        | 345.4        |
|                   | Log Scale        | 3.05<br>(2.56,3.55)                   |              |              |
| <b>Log-normal</b> | <b>mu</b>        | <b>3.08</b><br><b>(2.57,3.59)</b>     | <b>336.8</b> | <b>343.7</b> |
|                   | <b>Log Sigma</b> | <b>0.58</b><br><b>(0.31,0.84)</b>     |              |              |
| <b>Weibull</b>    | <b>Log Shape</b> | <b>-0.29</b><br><b>(-0.58, -0.01)</b> | <b>341.6</b> | <b>348.5</b> |
|                   | <b>Log Scale</b> | <b>3.64</b><br><b>(3.17,4.11)</b>     |              |              |

**Tabel bijlage 1: Uitkomsten standaard modellen in overleving OS en PFS**

| Outcomes |                | Exponential | Generalized Gamma | Gompertz   | Log-logistic | Log-Normal | Weibull     |             |
|----------|----------------|-------------|-------------------|------------|--------------|------------|-------------|-------------|
| OS       | Median (years) | 3.3         | 4.0               | <b>4.4</b> | 3.7          | <b>3.8</b> | <b>3.7</b>  |             |
|          | Survival %     | 2-year      | 65.8              | 62.8       | <b>62.1</b>  | 63.2       | <b>63.1</b> | <b>64.2</b> |
|          |                | 5-year      | 34.8              | 45.7       | <b>48.5</b>  | 43.0       | <b>44.4</b> | <b>41.5</b> |
|          |                | 10-year     | 11.7              | 32.0       | <b>41.6</b>  | 27.3       | <b>29.3</b> | <b>22.1</b> |
|          |                | 20-year     | 1.0               | 15.1       | <b>26.4</b>  | 11.3       | <b>12.5</b> | <b>5.8</b>  |
|          |                | 30-year     | 0.0               | 2.9        | <b>6.2</b>   | 2.0        | <b>2.2</b>  | <b>0.6</b>  |
| PFS      | Median (years) | 1.8         | 1.7               | <b>1.7</b> | 1.7          | <b>1.8</b> | <b>1.8</b>  |             |
|          | Survival %     | 2-year      | 47.6              | 47.1       | <b>46.6</b>  | 46.1       | <b>46.8</b> | <b>48.2</b> |
|          |                | 5-year      | 15.5              | 32.5       | <b>35.9</b>  | 25.7       | <b>26.7</b> | <b>23.1</b> |
|          |                | 10-year     | 2.3               | 22.7       | <b>31.6</b>  | 14.0       | <b>14.4</b> | <b>8.1</b>  |
|          |                | 20-year     | 0.0               | 11.0       | <b>20.1</b>  | 5.1        | <b>4.8</b>  | <b>1.1</b>  |
|          |                | 30-year     | 0.0               | 2.2        | <b>4.7</b>   | 0.8        | <b>0.7</b>  | <b>0.1</b>  |

## BIJLAGE 2: parameters DSA

| Parameter  | Base case | Lower limit | Upper limit |
|--|-----------|-------------|-------------|
| Pre-Progression Resource Use: Full blood count           | 0.500     | 0.324       | 0.714       |
| Pre-Progression Resource Use: CT scan                    | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Pre-Progression Resource Use: PET scan                   | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Pre-Progression Resource Use: Lactate dehydrogenase      | 0.330     | 0.214       | 0.471       |
| Pre-Progression Resource Use: Lymphocyte counts          | 0.500     | 0.324       | 0.714       |
| Pre-Progression Resource Use: Bone Marrow Exam           | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Pre-Progression Resource Use: Office visit               | 0.500     | 0.324       | 0.714       |
| Pre-Progression Resource Use: Inpatient stay             | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Pre-Progression Resource Use: Biopsy                     | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Pre-Progression Resource Use: Blood transfusion          | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Pre-Progression Cured: Resource Use: Office visit        | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Post Progression Resource Use: Full blood count          | 0.750     | 0.485       | 1.071       |
| Post Progression Resource Use: CT scan                   | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Post Progression Resource Use: PET scan                  | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Post Progression Resource Use: Lactate dehydrogenase     | 0.420     | 0.272       | 0.600       |
| Post Progression Resource Use: Lymphocyte counts         | 0.750     | 0.485       | 1.071       |
| Post Progression Resource Use: Platelet infusion         | 0.170     | 0.110       | 0.243       |
| Post Progression Resource Use: Office visit              | 0.750     | 0.485       | 1.071       |
| Post Progression Resource Use: Inpatient stay            | 0.170     | 0.110       | 0.243       |
| Post Progression Resource Use: Blood transfusion         | 0.330     | 0.214       | 0.471       |
| End of life HCRU: Palliative care (per day)              | 37.000    | 35.435      | 38.598      |
| Utility: Pre-progression (up to 60 months)               | 0.851     | 0.506       | 0.997       |
| Utility: Pre-progression, cured (beyond 60 months)       | 0.851     | 0.506       | 0.997       |
| Utility: Post-progression                                | 0.742     | 0.406       | 0.962       |
| Proportion retreated with brexu-cel                      | 0.074     | 0.058       | 0.091       |
| Proportion retreated with Conditioning chemotherapy      | 0.074     | 0.058       | 0.091       |
| Bridging Therapy   | 0.368     | 0.314       | 0.424       |
| Caregiver hours: PFS – Non-cured                         | 8.000     | 5.177       | 11.427      |
| Caregiver hours: PD                                      | 28.000    | 18.120      | 39.995      |
| Travel: No. of visits PFS – Non-cured                    | 0.500     | 0.304       | 0.696       |
| Travel: No. of visits PD                                 | 0.750     | 0.456       | 1.044       |
| brexu-cel AE incidence: Cytokine release syndrome (CRS)  | 0.618     | 0.499       | 0.729       |
| brexu-cel AE incidence: Pyrexia                          | 0.132     | 0.060       | 0.227       |
| brexu-cel AE incidence: Anaemia                          | 0.515     | 0.396       | 0.633       |
| brexu-cel AE incidence: Platelet Count decreased         | 0.382     | 0.271       | 0.501       |
| brexu-cel AE incidence: Hypotension                      | 0.221     | 0.130       | 0.326       |
| brexu-cel AE incidence: Neutrophil count decreased       | 0.529     | 0.410       | 0.647       |
| brexu-cel AE incidence: White blood cell count decreased | 0.412     | 0.298       | 0.531       |
| brexu-cel AE incidence: Hypoxia                          | 0.206     | 0.119       | 0.310       |
| brexu-cel AE incidence: Hypophosphataemia                | 0.221     | 0.130       | 0.326       |
| brexu-cel AE incidence: Neutropenia                      | 0.338     | 0.231       | 0.455       |
| brexu-cel AE incidence: Hyponatraemia                    | 0.103     | 0.043       | 0.185       |

| Parameter  | Base case | Lower limit | Upper limit |
|--|-----------|-------------|-------------|
| brexu-cel AE incidence: Alanine aminotransferase increased   | 0.088     | 0.033       | 0.166       |
| brexu-cel AE incidence: Encephalopathy                       | 0.176     | 0.096       | 0.276       |
| brexu-cel AE incidence: Hypokalaemia                         | 0.074     | 0.014       | 0.177       |
| brexu-cel AE incidence: Hypocalcaemia                        | 0.059     | 0.011       | 0.142       |
| brexu-cel AE incidence: Thrombocytopenia                     | 0.162     | 0.084       | 0.258       |
| brexu-cel AE incidence: Aspartate aminotransferase increased | 0.103     | 0.043       | 0.185       |
| brexu-cel AE incidence: Confusional state                    | 0.118     | 0.053       | 0.204       |
| brexu-cel AE incidence: Hypertension                         | 0.132     | 0.063       | 0.223       |
| brexu-cel AE incidence: Acute Kidney Injury                  | 0.074     | 0.024       | 0.146       |
| brexu-cel AE incidence: Leukopenia                           | 0.147     | 0.074       | 0.240       |
| brexu-cel AE incidence: Lymphocyte count decreased           | 0.088     | 0.033       | 0.166       |
| brexu-cel AE incidence: Pneumonia                            | 0.147     | 0.076       | 0.236       |
| brexu-cel AE incidence: Respiratory Failure                  | 0.059     | 0.016       | 0.126       |
| brexu-cel AE incidence: Sepsis                               | 0.059     | 0.016       | 0.126       |
| brexu-cel AE incidence: Febrile Neutropenia                  | 0.074     | 0.028       | 0.138       |
| brexu-cel AE incidence: Lymphopenia                          | 0.059     | 0.016       | 0.126       |
| brexu-cel AE incidence: Hypogammaglobunemia                  | 0.206     | 0.153       | 0.264       |
| Disutility Cytokine release syndrome (CRS)                   | 0.760     | 0.408       | 0.974       |
| Disutility Pyrexia   | 0.110     | 0.071       | 0.157       |
| Disutility Anaemia   | 0.120     | 0.077       | 0.171       |
| Disutility Platelet Count decreased                          | 0.110     | 0.071       | 0.157       |
| Disutility Hypotension                                       | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Neutrophil count decreased                        | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility White blood cell count decreased                  | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Hypoxia   | 0.110     | 0.071       | 0.157       |
| Disutility Hypophosphataemia                                 | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Neutropenia                                       | 0.090     | 0.058       | 0.128       |
| Disutility Hyponatraemia                                     | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Alanine aminotransferase increased                | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Encephalopathy                                    | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Hypokalaemia                                      | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Hypocalcaemia                                     | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Thrombocytopenia                                  | 0.110     | 0.071       | 0.157       |
| Disutility Aspartate aminotransferase increased              | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Confusional state                                 | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Hypertension                                      | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Acute Kidney Injury                               | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Leukopenia  | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Lymphocyte count decreased                        | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Pneumonia   | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Respiratory Failure                               | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Sepsis  | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Febrile Neutropenia                               | 0.090     | 0.058       | 0.128       |



| Parameter                                     | Base case | Lower limit | Upper limit |
|---|-----------|-------------|-------------|
| Disutility Lymphopenia                        | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Duration Cytokine release syndrome (CRS)      | 11.000    | 7.119       | 15.712      |
| Duration Pyrexia                              | 2.000     | 1.294       | 2.857       |
| Duration Anaemia                              | 14.000    | 9.060       | 19.998      |
| Duration Platelet Count decreased             | 50.000    | 32.357      | 71.420      |
| Duration Hypotension                          | 5.000     | 3.236       | 7.142       |
| Duration Neutrophil count decreased           | 17.000    | 11.002      | 24.283      |
| Duration White blood cell count decreased     | 40.000    | 25.886      | 57.136      |
| Duration Hypoxia                              | 2.000     | 1.294       | 2.857       |
| Duration Hypophosphataemia                    | 16.000    | 10.354      | 22.854      |
| Duration Neutropenia                          | 47.000    | 30.416      | 67.135      |
| Duration Hyponatraemia                        | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Alanine aminotransferase increased   | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Encephalopathy                       | 12.000    | 7.766       | 17.141      |
| Duration Hypokalaemia                         | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Hypocalcaemia                        | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Thrombocytopenia                     | 63.000    | 40.770      | 89.989      |
| Duration Aspartate aminotransferase increased | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Confusional state                    | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Hypertension                         | 5.000     | 3.236       | 7.142       |
| Duration Acute Kidney Injury                  | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Leukopenia                           | 21.000    | 13.590      | 29.996      |
| Duration Lymphocyte count decreased           | 64.000    | 41.417      | 91.418      |
| Duration Pneumonia                            | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Respiratory Failure                  | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Sepsis                               | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Febrile Neutropenia                  | 47.000    | 30.416      | 67.135      |
| Duration Lymphopenia                          | 21.000    | 13.590      | 29.996      |

## BIJLAGE 2: parameters PSA

| Parameter  | Mean   | Distribution | SE    |
|--|--------|--------------|-------|
| Pre-Progression Resource Use: Full blood count           | 0.500  | Gamma        | 0.100 |
| Pre-Progression Resource Use: CT scan                    | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Pre-Progression Resource Use: PET scan                   | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Pre-Progression Resource Use: Lactate dehydrogenase      | 0.330  | Gamma        | 0.066 |
| Pre-Progression Resource Use: Lymphocyte counts          | 0.500  | Gamma        | 0.100 |
| Pre-Progression Resource Use: Bone Marrow Exam           | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Pre-Progression Resource Use: Office visit               | 0.500  | Gamma        | 0.100 |
| Pre-Progression Resource Use: Inpatient stay             | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Pre-Progression Resource Use: Biopsy                     | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Pre-Progression Resource Use: Blood transfusion          | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Pre-Progression Cured: Resource Use: Office visit        | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Post Progression Resource Use: Full blood count          | 0.750  | Gamma        | 0.150 |
| Post Progression Resource Use: CT scan                   | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Post Progression Resource Use: PET scan                  | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Post Progression Resource Use: Lactate dehydrogenase     | 0.420  | Gamma        | 0.084 |
| Post Progression Resource Use: Lymphocyte counts         | 0.750  | Gamma        | 0.150 |
| Post Progression Resource Use: Platelet infusion         | 0.170  | Gamma        | 0.034 |
| Post Progression Resource Use: Office visit              | 0.750  | Gamma        | 0.150 |
| Post Progression Resource Use: Inpatient stay            | 0.170  | Gamma        | 0.034 |
| Post Progression Resource Use: Blood transfusion         | 0.330  | Gamma        | 0.066 |
| End of life HCRU: Palliative care (per day)              | 37.000 | Gamma        | 0.807 |
| Utility: Pre-progression (up to 60 months)               | 0.851  | Beta         | 0.134 |
| Utility: Pre-progression, cured (beyond 60 months)       | 0.851  | Beta         | 0.134 |
| Utility: Post-progression                                | 0.742  | Beta         | 0.148 |
| Proportion retreated with brexu-cel                      | 0.074  | Beta         | 0.008 |
| Proportion retreated with Conditioning chemotherapy      | 0.074  | Beta         | 0.008 |
| Bridging Therapy   | 0.368  | Beta         | 0.028 |
| Caregiver hours in PFS - Non cured                       | 8.000  | Gamma        | 1.600 |
| Caregiver hours: PD                                      | 28.000 | Gamma        | 5.600 |
| Travel: No. of visits PFS - Non cured                    | 0.500  | Gamma        | 0.100 |
| Travel: No. of visits PD                                 | 0.750  | Gamma        | 0.150 |
| brexu-cel AE incidence: Cytokine release syndrome (CRS)  | 0.618  | Beta         | 0.059 |
| brexu-cel AE incidence: Pyrexia                          | 0.132  | Beta         | 0.043 |
| brexu-cel AE incidence: Anaemia                          | 0.515  | Beta         | 0.061 |
| brexu-cel AE incidence: Platelet Count decreased         | 0.382  | Beta         | 0.059 |
| brexu-cel AE incidence: Hypotension                      | 0.221  | Beta         | 0.050 |
| brexu-cel AE incidence: Neutrophil count decreased       | 0.529  | Beta         | 0.061 |
| brexu-cel AE incidence: White blood cell count decreased | 0.412  | Beta         | 0.060 |
| brexu-cel AE incidence: Hypoxia                          | 0.206  | Beta         | 0.049 |
| brexu-cel AE incidence: Hypophosphataemia                | 0.221  | Beta         | 0.050 |
| brexu-cel AE incidence: Neutropenia                      | 0.338  | Beta         | 0.057 |
| brexu-cel AE incidence: Hyponatraemia                    | 0.103  | Beta         | 0.037 |

| Parameter  | Mean  | Distribution | SE    |
|--|-------|--------------|-------|
| brexu-cel AE incidence: Alanine aminotransferase increased   | 0.088 | Beta         | 0.034 |
| brexu-cel AE incidence: Encephalopathy                       | 0.176 | Beta         | 0.046 |
| brexu-cel AE incidence: Hypokalaemia                         | 0.074 | Beta         | 0.043 |
| brexu-cel AE incidence: Hypocalcaemia                        | 0.059 | Beta         | 0.034 |
| brexu-cel AE incidence: Thrombocytopenia                     | 0.162 | Beta         | 0.045 |
| brexu-cel AE incidence: Aspartate aminotransferase increased | 0.103 | Beta         | 0.037 |
| brexu-cel AE incidence: Confusional state                    | 0.118 | Beta         | 0.039 |
| brexu-cel AE incidence: Hypertension                         | 0.132 | Beta         | 0.041 |
| brexu-cel AE incidence: Acute Kidney Injury                  | 0.074 | Beta         | 0.032 |
| brexu-cel AE incidence: Leukopenia                           | 0.147 | Beta         | 0.043 |
| brexu-cel AE incidence: Lymphocyte count decreased           | 0.088 | Beta         | 0.034 |
| brexu-cel AE incidence: Pneumonia                            | 0.147 | Beta         | 0.041 |
| brexu-cel AE incidence: Respiratory Failure                  | 0.059 | Beta         | 0.029 |
| brexu-cel AE incidence: Sepsis                               | 0.059 | Beta         | 0.029 |
| brexu-cel AE incidence: Febrile Neutropenia                  | 0.074 | Beta         | 0.029 |
| brexu-cel AE incidence: Lymphopenia                          | 0.059 | Beta         | 0.029 |
| brexu-cel AE incidence: Hypogammaglobunemia                  | 0.206 | Beta         | 0.029 |
| Disutility Cytokine release syndrome (CRS)                   | 0.760 | Beta         | 0.152 |
| Disutility Pyrexia   | 0.110 | Beta         | 0.022 |
| Disutility Anaemia   | 0.120 | Beta         | 0.024 |
| Disutility Platelet Count decreased                          | 0.110 | Beta         | 0.022 |
| Disutility Hypotension                                       | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Neutrophil count decreased                        | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility White blood cell count decreased                  | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Hypoxia   | 0.110 | Beta         | 0.022 |
| Disutility Hypophosphataemia                                 | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Neutropenia                                       | 0.090 | Beta         | 0.018 |
| Disutility Hyponatraemia                                     | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Alanine aminotransferase increased                | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Encephalopathy                                    | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Hypokalaemia                                      | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Hypocalcaemia                                     | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Thrombocytopenia                                  | 0.110 | Beta         | 0.022 |
| Disutility Aspartate aminotransferase increased              | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Confusional state                                 | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Hypertension                                      | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Acute Kidney Injury                               | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Leukopenia  | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Lymphocyte count decreased                        | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Pneumonia   | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Respiratory Failure                               | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Sepsis  | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Febrile Neutropenia                               | 0.090 | Beta         | 0.018 |

| <b>Parameter</b>                              | <b>Mean</b> | <b>Distribution</b> | <b>SE</b> |
|---|-------------|---------------------|-----------|
| Disutility Lymphopenia                        | 0.150       | Beta                | 0.030     |
| Duration Cytokine release syndrome (CRS)      | 11.000      | Gamma               | 2.200     |
| Duration Pyrexia                              | 2.000       | Gamma               | 0.400     |
| Duration Anaemia                              | 14.000      | Gamma               | 2.800     |
| Duration Platelet Count decreased             | 50.000      | Gamma               | 10.000    |
| Duration Hypotension                          | 5.000       | Gamma               | 1.000     |
| Duration Neutrophil count decreased           | 17.000      | Gamma               | 3.400     |
| Duration White blood cell count decreased     | 40.000      | Gamma               | 8.000     |
| Duration Hypoxia                              | 2.000       | Gamma               | 0.400     |
| Duration Hypophosphataemia                    | 16.000      | Gamma               | 3.200     |
| Duration Neutropenia                          | 47.000      | Gamma               | 9.400     |
| Duration Hyponatraemia                        | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Alanine aminotransferase increased   | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Encephalopathy                       | 12.000      | Gamma               | 2.400     |
| Duration Hypokalaemia                         | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Hypocalcaemia                        | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Thrombocytopenia                     | 63.000      | Gamma               | 12.600    |
| Duration Aspartate aminotransferase increased | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Confusional state                    | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Hypertension                         | 5.000       | Gamma               | 1.000     |
| Duration Acute Kidney Injury                  | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Leukopenia                           | 21.000      | Gamma               | 4.200     |
| Duration Lymphocyte count decreased           | 64.000      | Gamma               | 12.800    |
| Duration Pneumonia                            | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Respiratory Failure                  | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Sepsis                               | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Febrile Neutropenia                  | 47.000      | Gamma               | 9.400     |
| Duration Lymphopenia                          | 21.000      | Gamma               | 4.200     |



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport  
brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij de  
behandeling van recidiverend of refractair  
mantelcellymfoom

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 16 augustus 2022  
Status Definitief

## Colofon

|                |   |
|----------------|---|
| Zaaknummer     | 2021032228  |
| Volgnummer     | 2022020362  |
| Contactpersoon | mevr. dr. J.M. van der Waal, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG)<br>AWaal@zinl.nl |
| Auteur(s)      | mevr. dr. F. Diemer   |
| Afdeling       | Sector Zorg, afdeling Pakket  |



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15**

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 16

2.3 Selectiecriteria 16

#### **3 Resultaten 17**

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 17

3.3 Gunstige effecten interventie 20

3.4 Ongunstige effecten 23

3.5 Ervaring 25

3.6 Toepasbaarheid 26

3.7 Gebruiksgemak 27

#### **4 Eindbeoordeling 29**

4.1 Bespreking relevante aspecten 29

4.2 Eindconclusie 30

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 31**

### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 33**

### **Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 34**

### **Bijlage 4: Baseline tabel 35**

### **Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 36**

### **Bijlage 7: GRADE evidence profiel 38**

### **Literatuur 41**





## Afkortingen

| <b>Afkorting</b> | <b>Omschrijving</b>   |
|------------------|---|
| BI               | Betrouwbaarheidsinterval  |
| BTK-remmer       | Brutons-tyrosinekinaseremmer  |
| CAR              | Chimere antigeenreceptor  |
| CHMP             | Committee for Medicinal Products for Human Use                                |
| CRS              | Cytokinine-release-syndroom   |
| CZS              | Centraal zenuwstelsel   |
| DLBCL            | Diffuus grootcellig B-celymfoom   |
| EMA              | European Medicine Agency  |
| EPAR             | European public assessment reports  |
| FU               | Follow up   |
| GRADE            | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation             |
| HR               | Hazard ratio  |
| IEC              | Immuun effector cel   |
| IKNL             | Integraal Kankercentrum Nederland   |
| IPW              | Inverse probability weighting   |
| ITT              | Intention-to-treat  |
| MCID             | Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference) |
| MCL              | Mantelcelymfoom   |
| MIPI             | Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index                           |
| mITT             | Modified intention-to-treat   |
| OS               | Algehele overleving   |
| PFS              | Progressievrije overleving  |
| PMBCL            | Primair mediastinaal grootcellig B-celymfoom                                  |
| PRIME            | PRiority Medicines scheme of EMA  |
| RCT              | Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek   |
| RR               | Relatieve risico (risk ratio)   |
| SAE              | Ernstig ongunstig effect  |
| SCT              | Stamceltransplantatie   |
| SMD              | Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)         |
| SmPC             | Samenvatting van de productkenmerken  |
| VAS              | Visual analogue scale   |



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (r/r MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer). Brexucabtagene autoleucel (hierna: brexu-cel) is daarbij indirect vergeleken met chemo-/chemo-immunotherapie op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit en veiligheid van brexu-cel zijn onderzocht in een enkelarmige, open-label fase 2 studie (ZUMA-2) bij 74 volwassen patiënten met r/r MCL. Voor het bepalen van een verschil in overlevingsduur (OS) is een (gewogen) indirecte vergelijking gemaakt tussen ZUMA-2 en een retrospectief extern controlecohort (n=59; SCHOLAR-2). Behandeling met brexu-cel resulteerde in een klinisch relevante verlenging van de OS (minstens 39 maanden versus 16 maanden op de vergelijkende behandeling; HR 0,41 [95% BI 0,24 – 0,71]). Of de kwaliteit van leven verbetert na behandeling met brexu-cel t.o.v. de vergelijkende behandeling is niet te beoordelen vanwege het ontbreken van gegevens. Behandeling met brexu-cel ging gepaard met veel ernstige bijwerkingen (cytokinine-release syndroom [CRS], neurotoxiciteit). Alle CRS symptomen en de meeste neurologische voorvallen waren reversibel. Vier patiënten hadden ten tijde van de data cutoff nog last van hun neurologische bijwerking.

Er is onzekerheid over het behandel-effect vanwege het gebrek aan direct vergelijkend bewijs en het lage aantal geïnccludeerde patiënten. Aan de andere kant zijn waarschijnlijk relatief fitte patiënten geïnccludeerd in het SCHOLAR-2 cohort, omdat patiënten een minimale follow-up duur van 12 maanden moesten hebben (de literatuur beschrijft een mediane OS na falen op ibrutinib van 2,9 tot 5,8 maanden). Dit zou resulteren in een conservatieve schatting van het behandel-effect. Gezien de grootte van het effect is het onwaarschijnlijk dat brexu-cel in de praktijk *niet* superieur is ten opzichte van de vergelijkende behandeling. De setting speelt hierin een belangrijke rol: er is sprake van een agressief ziektebeloop en patiënten hebben vrijwel geen effectieve behandelopties meer (grote *unmet medical need*). Tenslotte is beter bewijs in de vorm van een gerandomiseerde studie moeilijk uitvoerbaar vanwege de zeldzaamheid van de indicatie en het gebrek aan effectieve behandelopties waar patiënten naar gerandomiseerd kunnen worden.

Gezien de behandelbaarheid van de ongunstige effecten van brexu-cel, het instellen van risicobeperkende maatregelen en de ernst van de ziekte (levensbedreigend) vindt het Zorginstituut de ongunstige effecten van brexu-cel tevens acceptabel.

Verder is de ervaring met brexu-cel beperkt. De toepasbaarheid in de geïndiceerde populatie is acceptabel. Het gebruiksgemak van brexu-cel is beperkt gezien het intensieve voor- en nabehandeltraject.

Brexucabtagene autoleucel bij r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 15 augustus 2022.*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij recidiverend of refractair MCL) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

*Stofnaam brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) 0,4 – 2 x 10<sup>8</sup> cellen, dispersie voor infusie*

*Geregistreerde indicatie:* Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer).

*Claim van de registratiehouder:* Tecartus® heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige behandelopties, zoals lenalidomide, bortezomib, tamsirolimus, chlorambucil, fludarabine-gebaseerd regime of bendamustine in combinatie met rituximab.

*Doseringsadvies:* Tecartus® wordt gemaakt van autologe T-cellen van de patiënt met een target dosis van 2x10<sup>6</sup> chimere antigeenreceptor (CAR) T cellen/kg lichaamsgewicht (met een maximum van 2x10<sup>8</sup>) en na lymfodepletie-chemotherapie intraveneus toegediend bij de patiënt.

*Samenstelling:* Elke patiëntspecifieke enkele infuuszak bevat een dispersie van anti-CD19 CAR T cellen in ongeveer 68 ml voor een doeldosis van 2 x 10<sup>6</sup> anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T cellen/kg lichaamsgewicht (spreiding: 1 x 10<sup>6</sup> – 2 x 10<sup>6</sup> cellen/kg), met een maximum van 2 x 10<sup>8</sup> anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T cellen.

*Werkingsmechanisme:* Tecartus®, een CD19-gerichte immunotherapie met gemodificeerde autologe T cellen, bindt aan kankercellen die CD19 tot expressie brengen en normale B-cellen, hetgeen uiteindelijk leidt tot het elimineren van cellen die CD19 tot expressie brengen.

Om Tecartus® te produceren worden de eigen T-cellen van de patiënt onttrokken via leukaferese. Vervolgens worden deze cellen ex vivo getransduceerd met een anti-CD19 CAR-transgenbevattende  $\gamma$ -retrovirale vector. Deze getransduceerde T-cellen worden enkele dagen in aanwezigheid van interleukine (IL)-2 geëxpandeerd, gewassen en gecryopreserveerd om het anti-CD19 CAR T-cel product te doen toenemen in aantal cellen. Daarna kunnen deze eigen (autologe) CAR T-cellen teruggeplaatst worden in de patiënt via intraveneuze infusie. In de dagen voorafgaand aan de infusie worden patiënten behandeld met laag gedoseerde conditionerende chemotherapie met als doel het creëren van een gunstige omgeving voor de expansie en overleving van de CAR-T cellen middels het elimineren van regulatoire T-cellen en het stimuleren van de proliferatie van de CAR-T cellen via een verhoging in de pro-survival/proliferatie cytokinen.

*Bijzonderheden:* Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft Tecartus® aangewezen als weesgeneesmiddel voor de behandeling van patiënten met MCL. Een PRiority Medicines scheme of EMA (PRIME) geneesmiddelstatus is toegekend op 31 mei 2018 vanwege de *unmet medical need* bij patiënten met r/r MCL. Een

voorwaardelijke vergunning (*conditional marketing authorisation*) voor het in de handel brengen is verleend door de Europese Commissie op 14 december 2020. Aanvullend bewijs over de langetermijn effecten van het geneesmiddel wordt afgewacht. Het EMA zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig de Summary of Product Characteristics (SmPC) aanpassen. Momenteel loopt de ZUMA-3 studie bij volwassen patiënten met r/r acute lymfatische leukemie. Een mogelijke Europese goedkeuring voor deze nieuwe indicatie wordt eind van het 3e kwartaal 2022 verwacht.

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Mantelcellymfoom (MCL) is een vorm van lymfeklierkanker en behoort tot de groep van de non-Hodgkin lymfomen. Non-Hodgkin lymfomen bestaan uit een heterogene groep van hematologische tumoren die vooral ontstaan in B-cellen (en in mindere mate in T cellen en natural killer-cellen). MCL ontstaat wanneer B-cellen in de buitenste rand van het lymfeklierfollikel (de mantelzone) maligne transformeren. De getransformeerde B-cellen groeien door in een ongecontroleerde manier, resulterend in een accumulatie van lymfoomcellen. Deze MCL-cellen kunnen zich vervolgens verspreiden via het lymfestelsel en het bloed naar andere lymfeklieren of weefsels, zoals het beenmerg, de milt en het gastro-intestinale stelsel. <sup>[1, 2]</sup>

### 1.2.2 Symptomen en ernst

MCL presenteert zich meestal als een nodale ziekte (vergrootte lymfeklieren) met splenomegalie (vergrootte milt) en beenmergbetrokkenheid. Daarnaast kan er sprake zijn van extranodale betrokkenheid, bijvoorbeeld in het gastro-intestinale stelsel. Een klein deel van de patiënten heeft geen nodale ziekte, maar alleen splenomegalie met beenmerg- en bloedbetrokkenheid. Ook kan er sprake zijn van een indolent verlopend MCL. <sup>[1]</sup>

Stadium I MCL (vroeg ziekte) wordt gedefinieerd als de betrokkenheid van 1-2 lymfeklieren gelokaliseerd aan dezelfde kant van het diafragma. Patiënten worden echter vaak gediagnosticeerd met stadium II-IV MCL (gevorderde ziekte). Er is dan sprake van aangedane lymfeklieren aan beide zijden van het diafragma en/of extranodale betrokkenheid. <sup>[3]</sup>

De mate van proliferatie van de MCL-cellen (Ki-67 proliferatieve index) is een belangrijke prognostische factor. Daarnaast kan de Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) worden berekend om de prognose van de patiënt te categoriseren in laag, gemiddeld of hoog risico. Hierbij worden een viertal factoren betrokken: leeftijd, ECOG performance status, lactaat dehydrogenase in het bloed en het leukocytenaantal. De mediane algehele overleving (OS) (bij een mediane follow-up duur van 32 maanden) voor patiënten met een laag, gemiddeld en hoge MIPI score was respectievelijk niet bereikt, 51 maanden en 29 maanden. <sup>[4]</sup> Vergeleken met een klassieke morfologie zijn de blastoïde en pleiomorfe vorm geassocieerd met een agressiever ziektebeloop. Ook voor patiënten die een recidief hebben na een autologe stamceltransplantatie is de prognose somber. <sup>[3]</sup>

MCL kent over het algemeen een snel progressief verloop. Vrijwel alle patiënten zullen vroeg of laat refractair worden dan wel een recidief van de ziekte ontwikkelen na het falen van de behandeling met BTK-remmers (ibrutinib wordt vergoed in Nederland). Er is in dat geval geen sprake meer van een curatieve behandelintentie. De mediane OS wordt geschat op 6 tot 10 maanden na falen van een BTK-remmer.

[5-7]

### 1.2.3 Prevalentie en incidentie

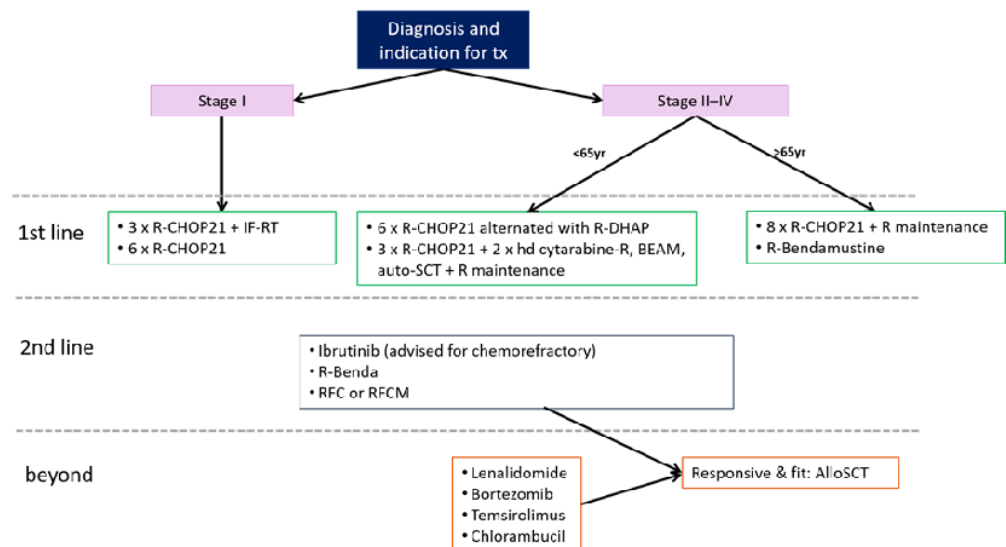
MCL is een zeldzame vorm van kanker en vormt ongeveer 5-7% van alle non-Hodgkin lymfomen. [3] Uit de voorlopige cijfers van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) blijkt dat er in 2021 344 patiënten de diagnose MCL hebben gekregen. [8] Belangrijk om hierbij te noemen is dat deze data gaan over MCL algemeen. Er is hier niet specifiek gekeken naar volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie waaronder een BTK-remmer. MCL komt vaker voor bij mannen (74%) dan bij vrouwen (26%). Bijna 70% van de MCL-patiënten is ouder dan 65 jaar. De mediane leeftijd op het moment van diagnose bedraagt 68 jaar. [9]

### 1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De geregistreerde indicatie van brexucabtagene autoleucel (hierna: brexu-cel) beschrijft een inzet na twee eerdere lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer (in Nederland is ibrutinib vergoed), bij patiënten met r/r MCL.

#### Nederlandse HOVON richtlijn Mantelcellymfoom (2017)

De standaardbehandeling van MCL staat beschreven in de richtlijn "Mantelcellymfoom" van de HOVON uit 2017 (Figuur 1). [10] In de tweede lijn kan er worden gekozen voor behandeling met ibrutinib (indien chemo-refractair) of een andere vorm van chemo-immunotherapie, eventueel bij een respons gevolgd door allogene stamceltransplantatie voor fitte patiënten (allo-SCT). Voor de derde lijn en later wordt er geen specifiek behandeladvies gegeven in de richtlijn. Mogelijke behandelopties die in de richtlijn worden genoemd zijn: R-CHOP (indien niet eerder gegeven), cytarabine (bijvoorbeeld R-DHAP), lenalidomide, bortezomib (off-label), temsirolimus of chloorambucil (voor frail patiënten; off-label). In de praktijk zal de arts per patiënt een keuze maken op basis van fitheid, respons op eerdere therapieën en contra-indicaties.



**Figuur 1.** Huidige behandelstandaard van MCL door de HOVON (bron figuur: FT-dossier registratiehouder).

Omdat de richtlijn gepubliceerd is in 2017 en wellicht verouderd is, is aan de beroepsgroep gevraagd welke behandelingen op dit moment aan patiënten met r/r

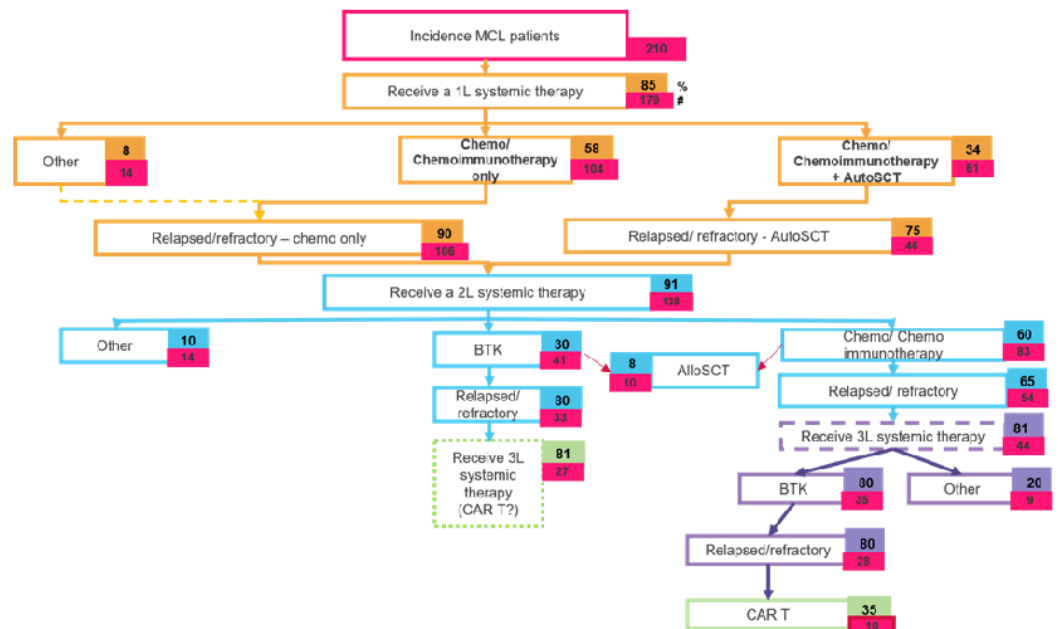


MCL worden gegeven na falen op ibrutinib. Zij gaven aan dat de behandeling van patiënten die een relapse hebben of refractair zijn op ibrutinib niet eenduidig vastgelegd is en afhangt van de conditie (fitheid), eerdere lijnen therapie en de wens van patiënt (doel van de behandeling als vastgesteld met behandelaar). Vaak wordt een (palliatief) behandeltraject ingezet met bijvoorbeeld lenalidomide (met of zonder rituximab) of palliatieve combinatiechemotherapie dan wel symptoombestrijding met steroïden of radiotherapie. Tevens wordt getracht, indien de conditie het toelaat en de wens van patiënt en dokter, om te zoeken naar studiebehandelingen.

Validatie Nederlandse klinische experts

De registratiehouder heeft drie Nederlandse experts van de HOVON lymfoomwerkgroep geconsulteerd omtrent de verwachte plaatsbepaling van brexucel in Nederland. Zoals weergegeven in Figuur 2 zien de experts een plek als derdelijnsbehandeling (waarbij als tweedelijnsbehandeling ibrutinib is gegeven) of als vierdelijnsbehandeling (waarbij als tweedelijnsbehandeling chemo-/chemo-immunotherapie is gegeven en als derdelijnsbehandeling ibrutinib). Er wordt geen uitspraak gedaan over welke type behandelingen er onder de chemo-/chemo-immunotherapie vallen.

Alleen fitte patiënten kunnen in aanmerking komen voor CAR-T therapie met brexucel. De tumorboard immuun effector cel (IEC) werkgroep gaat zeer waarschijnlijk in en exclusiecriteria formuleren voor de selectie van patiënten met de gewenste fitheid voor behandeling met brexu-cel. Dit is ook gedaan voor axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) bij r/r diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) of primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL). [11]



**Figuur 2.** Voorgestelde plaats voor brexu-cel (groene kaders) door Nederlandse klinische experts met bijbehorende patiëntenaantallen (roze vlakken).

Real-world data uit Nederland

De registratiehouder heeft bij het IKNL aanvullende analyses opgevraagd over Nederlandse patiënten en de behandelingen die zij kregen na het falen op ibrutinib. [12] In de periode 2015-2018 waren er 134 patiënten met MCL die behandeld werden met ibrutinib, waarvan er slechts 33 patiënten na falen op behandeling met ibrutinib

een volgende behandeling ontvingen in de periode van 4 jaar. De baselinekarakteristieken van deze 33 Nederlandse patiënten staan weergegeven in Tabel 1. In deze patiëntengroep zitten ook minder fitte patiënten met een ECOG-status van 2 (n=5). De meeste patiënten kregen een behandeling met lenalidomide voorgeschreven of een vorm van chemo-immunotherapie, na falen op ibrutinib (Tabel 2). De mediane progressievrije overleving (PFS) was 2,4 maanden en de mediane OS was 4,1 maanden voor deze Nederlandse patiënten.

#### Vergelijkende behandeling

Brexu-cel is geïndiceerd voor patiënten die eerder een BTK-remmer (in Nederland wordt alleen ibrutinib vergoed) hebben ontvangen. Voor deze specifieke groep patiënten is er geen sprake meer van een standaardbehandeling. De behandeling is een vorm van chemo-/chemo-immunotherapie. De keuze voor een bepaalde behandeling hangt af van o.a. de fitheid van de patiënt, de respons op eerdere therapie en contra-indicaties. De vergelijkende behandeling kan derhalve verschillen per patiënt.

**Tabel 1.** Baseline karakteristieken van Nederlandse patiënten die een nieuwe behandeling ontvingen na falen op ibrutinib (bron: IKNL rapport <sup>[12]</sup>)

|   | N                | (%)  |
|---|------------------|------|
| <b>Total no. of patients</b>                      | <b>33</b>        |      |
| <b>Age at treatment</b>                           |                  |      |
| Median (IQR), years                               | 73 (67-79)       |      |
| <70 years   | 11               | (33) |
| ≥70 years   | 22               | (67) |
| <b>Sex</b>  |                  |      |
| Male  | 22               | (67) |
| Female  | 11               | (33) |
| <b>ECOG performance score</b>                     |                  |      |
| 0   | 8                | (24) |
| 1   | 4                | (12) |
| 2   | 5                | (15) |
| 3   | 0                | -    |
| 4   | 0                | -    |
| Unknown   | 16               | (48) |
| <b>Time from initial diagnosis to ibrutinib</b>   |                  |      |
| Median (IQR), months                              | 31.5 (17.3-45.2) |      |
| <36 months  | 18               | (55) |
| ≥36 months  | 15               | (45) |
| <b>Median year of initial diagnosis</b>           |                  |      |
| Median (IQR), months                              | 2015 (2014-2016) |      |
| <b>Disease stage at treatment</b>                 |                  |      |
| I   | 1                | (3)  |
| II  | 3                | (9)  |
| III   | 9                | (27) |
| IV  | 14               | (42) |
| Unknown   | 6                | (18) |
| <b>Simplified MIPI</b>                            |                  |      |
| Low risk  | 4                | (12) |
| Intermediate risk                                 | 5                | (15) |
| High risk   | 20               | (61) |
| Unknown   | 4                | (12) |
| <b>Prior autologous stem cell transplantation</b> | 10               | (30) |
| <b>Prior lines of therapy</b>                     |                  |      |
| Median (range)                                    | 2 (2-3)          |      |
| 1   | 0                | -    |
| 2   | 19               | (58) |
| ≥3  | 14               | (42) |

**Tabel 2.** Behandelingen gebruikt in Nederland na falen op ibrutinib (bron: IKNL rapport <sup>[12]</sup>)

|                              | Age at treatment |        |           |        | Total     |        |
|------------------------------|------------------|--------|-----------|--------|-----------|--------|
|                              | <70 years        |        | ≥70 years |        | N         | (%)    |
| Treatment after ibrutinib    | N                | (%)    | N         | (%)    | N         | (%)    |
| <b>Total no. of patients</b> | <b>11</b>        |        | <b>22</b> |        | <b>33</b> |        |
| Lenalidomide                 | 3                | (27.3) | 10        | (45.5) | 13        | (39.4) |
| BR                           | 2                | (18.2) | 3         | (13.6) | 5         | (15.2) |
| R-CHOP21                     | 0                | -      | 1         | (4.5)  | 1         | (3.0)  |
| R-PECC                       | 0                | -      | 2         | (9.1)  | 2         | (6.1)  |
| BD                           | 1                | (9.1)  | 1         | (4.5)  | 2         | (6.1)  |
| Cytarabine                   | 2                | (18.2) | 0         | -      | 2         | (6.1)  |
| R-DHAP                       | 1                | (9.1)  | 0         | -      | 1         | (3.0)  |
| VRD                          | 1                | (9.1)  | 0         | -      | 1         | (3.0)  |
| Rd                           | 0                | -      | 1         | (4.5)  | 1         | (3.0)  |
| PECC                         | 0                | -      | 1         | (4.5)  | 1         | (3.0)  |
| Chl-P                        | 0                | -      | 1         | (4.5)  | 1         | (3.0)  |
| Cyclophosphamide             | 0                | -      | 1         | (4.5)  | 1         | (3.0)  |
| Treatment in trial           | 1                | (9.1)  | 1         | (4.5)  | 2         | (6.1)  |

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet brexu-cel (Tecartus®) bij recidiverend of refractair MCL aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Patiëntenpopulatie       | Volwassen fitte patiënten met r/r MCL<br>1. na twee lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer gegeven als tweedelijnsbehandeling;<br>2. na drie lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer gegeven als derdelijnsbehandeling   |
| Interventie              | Brexucabtagene autoleucl (Tecartus®)  |
| Controle-interventie     | Gebruikelijke behandeling met chemo-/chemo-immunotherapie <sup>a</sup>  |
| Cruciale uitkomsten      | Overlevingsduur<br>Kwaliteit van leven<br>Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten  |
| Relevante follow-up duur | Minstens 12 maanden <sup>b</sup>  |
| Studiedesign             | Vanwege het zeldzame indicatiegebied en het gebrek aan een effectieve standaardbehandeling in de voorgestelde setting, is gerandomiseerd onderzoek moeilijk uitvoerbaar. Blinding tussen de gebruikelijke behandeling en brexu-cel is niet mogelijk, onder andere vanwege het voorbehandeltraject voor brexu-cel. |

<sup>a</sup> Na behandeling met een BTK-remmer (ibrutinib) is er geen sprake van een standaardbehandeling. De gebruikelijke behandeling betreft een vorm van chemo-/chemo-immunotherapie.

<sup>b</sup> Mediane OS van patiënten die falen op ibrutinib ligt tussen 2,9 tot 5,8 maanden. <sup>[2]</sup> Dit is echter gebaseerd op een retrospectief cohort, waarin ook minder fitte patiënten zijn geïncludeerd die niet in aanmerking zullen komen voor de behandeling met brexu-cel. We gaan daarom uit van een minimale follow-up duur van minstens 12 maanden.

#### 2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

##### Algehele overleving (OS)

De cruciale uitkomstmaat voor gunstige effecten is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van de algehele overleving.

Klinische relevantiegrens: er is geen klinische relevantiegrens gedefinieerd specifiek voor patiënten met r/r MCL die gedragen wordt door de beroepsgroep. Consequent met eerdere beoordelingen in de hemato-oncologie is gekozen om een klinische relevantiegrens van HR < 0,70 te hanteren. <sup>[13, 14]</sup>

##### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt ook beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Deze wordt bij voorkeur gemeten met een generiek en ziektespecifiek instrument. De EQ-5D is een generiek instrument waarin de levenskwaliteit beoordeeld wordt in vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). De Visual Analogue Scale (VAS) is een meetlat waarin de patiënt

kan aangeven hoeveel pijn hij of zij ervaart, van 0 (geen pijn) tot 10 (extreme pijn).

Klinische relevantiegrens: verschilt per meetinstrument.

*Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten*

De incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. De incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten is niet van toepassing vanwege de éénmalige toediening van brexu-cel.

Klinische relevantiegrens: ontbreekt.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

## 2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in juli 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over brexu-cel bij recidiverend of refractair MCL na behandeling met een BTK-remmer. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

## 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Gerandomiseerd onderzoek
2. Observationeel onderzoek
3. Reeds behandeld met een BTK-remmer

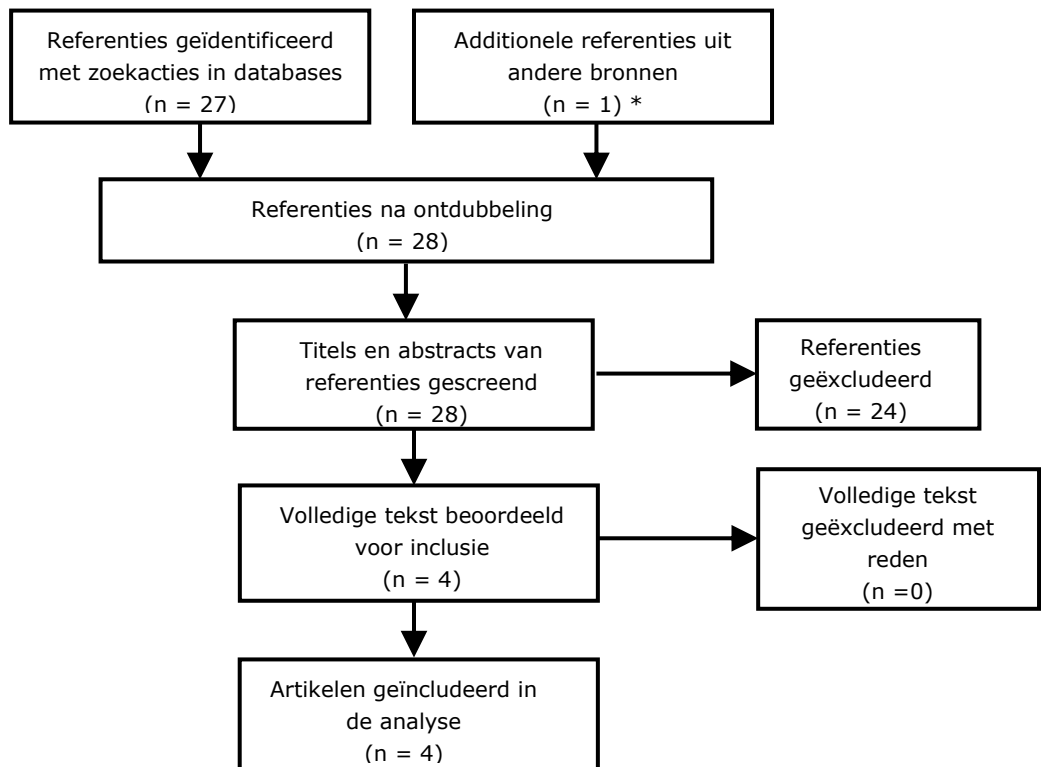
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen
2. Niet-systematische reviews; beschouwende artikelen

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 27 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



\* EPAR Tecartus®

De volgende referenties zijn geïncludeerd voor de analyse:

- Artikel van Wang et al. (2020) over de ZUMA-2 studie, waarin de werkzaamheid en veiligheid van brexu-cel zijn onderzocht; <sup>[15]</sup>
- Artikel van Petersohn et al. (2022) over de SCHOLAR-2 waarin de gegevens over OS van brexu-cel zijn afgezet tegen de standard of care (indirecte vergelijking met historische controle); <sup>[16]</sup>
- Artikel van Wang et al. (2022) met geüpdatete gegevens van de ZUMA-2 studie met een mediane follow-up duur van 35,6 maanden; <sup>[17]</sup>
- Het EPAR van Tecartus®. <sup>[18]</sup>

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

#### ZUMA-2

De pivotal studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van brexu-cel is onderzocht betreft de ZUMA-2 studie. <sup>[15]</sup> ZUMA-2 is een lopende (niet meer inkluderende), niet-vergelijkende, open-label fase 2 studie uitgevoerd in onder andere Nederland. De studie bestond uit twee dosis cohorten: cohort 1 (n=74) met een dosering van 2

x 10<sup>6</sup> anti-CD19 CAR T cellen/kilogram en cohort 2 (n=17) met een dosering van 0,5 x 10<sup>6</sup> anti-CD19 CAR T cellen/kilogram. Cohort 1 betreft de geregistreerde dosis. De resultaten uit cohort 2 zullen alleen bij de ongunstige effecten worden meegenomen.

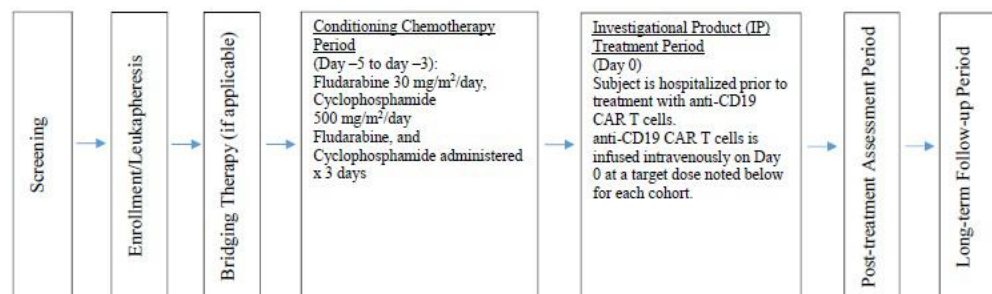
De belangrijkste inclusiecriteria waren:

- Pathologisch bevestigde MCL (overexpressie van cycline D1 of aanwezigheid van t(11;14));
- Maximaal 5 eerdere behandelregimes voor MCL, waaronder in ieder geval een antracycline of bendamustine-bevattende chemotherapie, anti-CD20 monoclonaal antilichaam (bijvoorbeeld rituximab) en een BTK-remmer (bijvoorbeeld ibrutinib);
- Recidiverende (ziekteprogressie op vorige behandeling) of refractaire ziekte (het niet bereiken van een complete of partiële respons op de voorafgaande behandeling);
- Leeftijd 18 jaar of ouder;
- ECOG 0 of 1.

Belangrijkste exclusiecriteria:

- Autologe stamceltransplantatie (SCT) binnen 6 weken van de brexu-cel infusie;
- Een voorgeschiedenis van allogene SCT;
- Eerdere CD-19 doelgerichte therapie (behalve patiënten die in de ZUMA-2 geïnccludeerd zijn en in aanmerking komen voor herbehandeling met brexu-cel);
- Eerdere CAR-T therapie;
- Een voorgeschiedenis van HIV of acute of chronische hepatitis B of C infectie.

De studie bestond uit de volgende behandelingen: screening, inclusie/leukaferese, overbruggingstherapie (optioneel), conditionerende chemotherapie, infusie brexu-cel, post-behandeling en langetermijn follow-up (zie Figuur 3). De wachperiode tussen aferese en CAR-T-infusie waarin de CAR-T cellen worden gemaakt is gemiddeld 4-6 weken en wordt ook wel de overbruggingsperiode genoemd. De exacte duur van aferese tot infusie in de ZUMA-2 studie wordt niet gerapporteerd. Overbruggingstherapie (dexamethason, ibrutinib of acalabrutinib) kon toegepast worden naar discretie van de onderzoeker. Indien toegepast werd de PET-CT scan en een beenmergbiopsie herhaald, waardoor er een nieuwe baseline van de responsmeting werd vastgesteld (met het oog op een mogelijk *carry-over* effect).

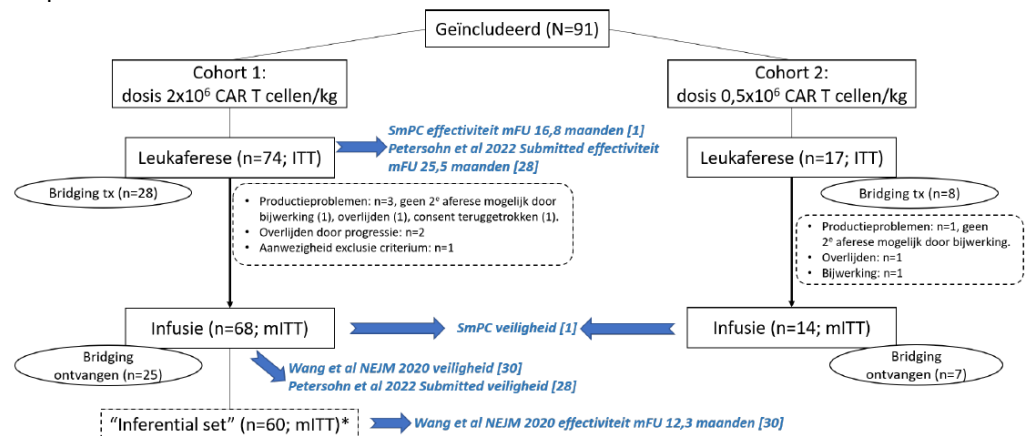


**Figuur 3.** Volgorde van behandelingen in de ZUMA-2 studie

De primaire uitkomstmaat was de ORR, bepaald door onafhankelijke review, vanwege de enkelarmige, niet-gerandomiseerde studieopzet. Secundaire uitkomstmaten betroffen onder andere ORR bepaald door de onderzoeker, PFS, OS, ongunstige effecten en kwaliteit van leven.

Voor het weergeven van de resultaten van ZUMA-2 verkiest het Zorginstituut de *intention-to-treat* (ITT)-populatie boven de *modified ITT* (mITT) populatie en wordt de laatste update van de effectiviteitsgegevens gebruikt. In het EPAR is de primaire analyse (24 juli 2019 – 12,3 maanden) en een update van de analyses gepubliceerd (31 december 2019 – minimale follow-up van 12 maanden vanaf de infusie). In het artikel van Petersohn et al. (2022), waarin brexu-cel vergeleken wordt met een historische controle, is een update van de gegevens met een jaar langere follow-up weergegeven (31 december 2020 – mediane follow-up 25,5 maanden). Deze gegevens en de gegevens met een mediane follow-up duur van 35,6 maanden zijn gebruikt voor de beoordeling van de gunstige effecten. [16, 17]

Figuur 4 laat de patiëntenstroom zien van de ZUMA-2 studie. In cohort 1 werden in totaal 74 patiënten geïncludeerd/ondergingen leukaferese (ITT). Ruim een-derde (38%) werd behandeld met overbruggingstherapie alvorens brexu-cel kon worden geïnfuseerd. In 68 patiënten werd de behandeling met brexu-cel daadwerkelijk gestart (mITT). Oorzaken voor het niet starten van de behandeling waren productieproblemen (n=3), overlijden door progressie (n=2) en aanwezigheid exclusie criterium (n=1). Deze patiënten tellen in de ITT-analyse mee als non-responders.



**Figuur 4.** Flow chart van de ZUMA-2 studie

#### Europese chart studie (SCHOLAR-2)

De Europese chart-review studie is een retrospectieve, observationele, multicenter studie waarin de overall survival van behandeling van een vergelijkbare patiëntenpopulatie met r/r MCL na een eerdere behandeling met een BTK-remmer werd bestudeerd. De studie verzamelde *real-world data* uit een aantal Europese landen, namelijk het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, Duitsland, Italië, Spanje, Zweden en Denemarken.

#### Inclusiecriteria:

- Leeftijd 18 jaar of ouder;
- r/r MCL;
- Behandeling met BTK-remmer ontvangen in periode juli 2012 tot juli 2018:
  - Progressieve ziekte op behandeling met BTK-remmer, of
  - Behandeling met BTK-remmer gestopt in verband met intolerantie;
- Actieve therapie voor r/r MCL ontvangen post-BTK-remmer;
- Geen actieve of geschiedenis van centraal zenuwstelsel (CZS) lymfoom;
- Geen CAR-T of andere genetisch gemodificeerde T-celtherapie ontvangen.



Er werden 59 patiënten geïncludeerd. Het is niet duidelijk hoe deze selectie tot stand is gekomen. De verdeling van de behandelingen staat weergegeven in Tabel 3. Omdat de behandelingen in combinatie konden worden gegeven, overschrijdt het totaal de 100%. Afgezien van lenalidomide zijn de overige chemo-/chemo-immunotherapieën niet formeel geïndiceerd bij patiënten met MCL.

**Tabel 3.** Verdeling van behandelingen (als monotherapie of in combinatie) in de SCHOLAR-2 studie na behandeling met BTK-remmer

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| Rituximab                   | 61% |
| Venetoclax                  | 5%  |
| Bendamustine                | 32% |
| Bortezomib                  | 10% |
| Lenalidomide                | 19% |
| Cytarabine                  | 14% |
| Doxorubicine (antracycline) | 7%  |

Bijlage 4 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

### 3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

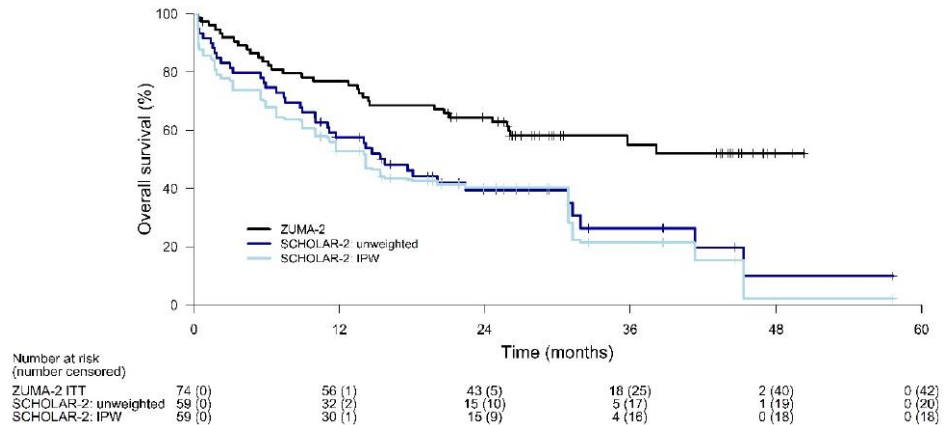
#### Algehele overleving (OS)

Ten tijde van de laatste data cutoff bij een mediane follow up duur van 25,5 maanden was de mediane OS bij patiënten behandeld met brexu-cel in de ZUMA-2 studie nog niet bereikt (95% BI 25,9 – niet te schatten). In een update van de gegevens van de ZUMA-2 studie bij een mediane follow-up duur van 35,6 maanden was de mediane OS bereikt. Deze bedroeg 47,4 maanden na behandeling met brexu-cel. De mediane OS bij patiënten behandeld in het SCHOLAR-2 cohort bedroeg 15,7 maanden (95% BI 10,0 – 39,0).

De *unanchored* indirecte vergelijking tussen brexu-cel en de vergelijkende behandeling liet een (on gecorrigeerd) relatief effect op de OS zien van HR 0,46 (95% BI 0,27 – 0,78; Figuur 5). Rekening houdend met een klinische relevantiegrens van HR < 0,70 betekent dit een klinisch relevante verlenging van de OS bij behandeling met brexu-cel t.o.v. de vergelijkende behandeling.

Om de SCHOLAR-2 studiepopulatie wat betreft prognose meer op die van de ZUMA-2 studie te laten lijken werd er *inverse probability weighting* (IPW) toegepast op een aantal prognostische factoren: leeftijd, mannelijk geslacht, eerdere auto-SCT, aantal voorafgaande behandelingen, behandelduur van BTK-remmer, respons op BTK-remmer en stadium IV ziekte. Na correctie bedroeg de HR voor OS 0,41 (95% BI

0,24 – 0,71). Dit betekent dat de SCHOLAR-2 studiepopulatie waarschijnlijk een wat slechtere prognose had dan de ZUMA-2 studiepopulatie. Als zij wat betreft prognose meer op elkaar lijken, is het verschil in OS dus nog groter tussen brexu-cel en de vergelijkende behandeling.



**Figuur 5.** Kaplan-Meier curve van de algehele overleving in ITT populatie van de ZUMA-2 studie en de SCHOLAR-2 studie (middels *unanchored* indirecte vergelijking) – mediane follow-up 25,5 maanden.

Ondanks dat er gecorrigeerd is voor een aantal prognostische factoren middels IPW, kan er sprake zijn van *residual confounding* doordat niet alle factoren bekend zijn of zijn gemeten. Om deze reden, en om het niet kunnen uitsluiten van selectiebias, is er sprake van een zeer ernstig risico op bias. Daarnaast is er sprake van imprecisie: de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van 0,70.

Gradeconclusie: het effect van brexu-cel ten opzichte van de controlebehandeling op de algehele overleving is zeer onzeker (zeer laag bewijs).

#### Kwaliteit van leven

In de ZUMA-2 studie was kwaliteit van leven gemeten middels de EQ-5D en de VAS. De kwaliteit van leven is gemeten tijdens baseline, na 4 weken, na 3 maanden en naar 6 maanden. De mediane VAS score varieert van 85 (bereik 45 – 100) tijdens baseline, 78 (38 – 100) in week 4, 83 (40 – 100) bij 3 maanden en 90 (20 – 100) bij 6 maanden. In het EPAR staat slechts vermeld dat de proportie van patiënten die problemen ervaren met mobiliteit, zelfzorg en dagelijkse activiteiten significant verbeterde in maand 6. Het is niet duidelijk hoeveel patiënten in totaal en per meetmoment de vragenlijsten hebben ingevuld.

Kwaliteit van leven gegevens zijn niet verzameld in de SCHOLAR-2 studie. Een mogelijk verschil in kwaliteit van leven tussen de interventie en de controlebehandeling is daardoor niet te beoordelen.

Gradeconclusie: niet te beoordelen vanwege ontbreken van kwaliteit van leven gegevens op de vergelijkende behandeling.

#### 3.3.1

##### *Overige overwegingen*

Behandeling met brexu-cel resulteerde in een ORR van 84% (95% BI 73 – 91), waarvan 62% een complete respons. Bij een follow-up duur van 25,5 maanden was de mediane duur van respons (DoR) 24,8 maanden (95% BI 13,5 – niet te schatten). Bij een follow-up duur van 35,6 maanden was de mediane DoR 28,2

maanden (13,5 – 47,1). Aangezien er reeds informatie beschikbaar is over de relatieve effectiviteit op de patiëntrelevante uitkomstmaat OS (middels een indirecte vergelijking) acht het Zorginstituut informatie over de ORR i.c.m. de DoR niet van toegevoegde waarde.

Subgroepanalyses zijn niet uitgevoerd voor de ITT populatie, maar alleen voor een subset van 60 patiënten met een follow-up van minstens 6 maanden. Rekening houdend met de brede betrouwbaarheidsintervallen door de kleine groepen ligt het percentage responders bepaald door onafhankelijke review bij vrijwel alle subgroepen tussen de 50 - 100%. Patiënten met de laagste responses betreffen patiënten die overbruggingstherapie kregen, patiënten met beenmergbetrokkenheid, patiënten met een grote tumor burden (diameter) en patiënten die refractair zijn op de laatste therapie. Dit zijn allen factoren die duiden op een agressievere ziektebeloop. Door het lage patiëntenaantal kunnen hier echter geen conclusies aan worden verbonden. Het EMA heeft in het kader van de conditionele markttoelating meer effectiviteitsgegevens gevraagd voor vrouwen, oudere patiënten en ziekere patiënten. <sup>[18]</sup>

De gemiddelde leeftijd en de verhouding man-vrouw in de ZUMA-2 studie lijkt overeen te komen met patiënten met MCL in Nederland. Het aantal voorafgaande behandelingen komt echter minder goed overeen met de positionering van brexu-cel in Nederland. Nederlandse klinisch experts zien een inzet voor brexu-cel in de derde of vierde lijn. In de ZUMA-2 studie kregen 18% van de patiënten brexu-cel al in de tweede lijn. Deze patiënten zijn mogelijk fitter. Aan de andere kant kregen 15% van de patiënten brexu-cel als vijfdelijns behandeling, welke mogelijk weer minder fit zullen zijn dan patiënten die in de Nederlandse praktijk behandeld zullen worden met brexu-cel. Het verschil in fitheid wordt hierdoor mogelijk opgeheven. Omdat het merendeel van de patiënten wel in de derde of vierde lijn zit (66%), conform de verwachte positionering in Nederland, acht het Zorginstituut het voorliggende bewijs acceptabel.

De SCHOLAR-2 studie komt redelijk goed overeen met de ZUMA-2 studie. Zo gaat het in beide populaties om relatief gezonde patiënten (ECOG 0-1), hebben ze allen therapie met een BTK-remmer ontvangen en kwamen zij in aanmerking voor een vervolgbehandeling. De selectie van prognostische factoren in het propensity score model staat beschreven in een technisch rapport en is een wat ondoorzichtig proces. <sup>[19]</sup> Meerdere modellen zijn gerund en het model met de beste verbetering (ZUMA-2 en SCHOLAR-2 lijken het meest op elkaar wat betreft 4 belangrijke covariaten) is geselecteerd. Daarbij kon er niet gecorrigeerd worden voor alle belangrijke prognostische factoren, omdat gegevens over bijvoorbeeld blastoïde morfologie, Ki67 proliferatie index en MIPI ontbraken in de SCHOLAR-2 studie. Indien de balans in deze factoren substantieel zou verschillen tussen beide studiepopulaties zou dit het behandelingseffect kunnen veranderen. De kans wordt echter klein geacht dat het behandelingseffect dan niet meer klinisch relevant zou zijn.

De behandelingen gegeven in de SCHOLAR-2 studie komen redelijk overeen met de situatie in Nederland. Venetoclax (5% in het SCHOLAR-2 cohort) wordt niet gegeven in Nederland. Het percentage patiënten dat doxorubicine (7%) kreeg, is volgens de Nederlandse beroepsgroep mogelijk aan de hoge kant. De behandeling verschilt per patiënt en aangezien er weinig patiënten zijn geïncludeerd is de samenstelling van de gegeven behandelingen aan verandering onderhevig. Het merendeel van de patiënten uit de SCHOLAR-2 studie werd behandeld met bendamustine (in combinatie met rituximab) (32%), gevolgd door lenalidomide (19%). Dit zijn tevens de meest gegeven behandelingen in Nederland op basis van de IKNL data, zij het in andere volgorde. In dit stadium van de ziekte zijn alle behandelingen suboptimaal

met een beperkt levensverlengend effect. De SCHOLAR-2 studie wordt derhalve als representatief beschouwd voor de Nederlandse situatie.

Patiënten konden nogmaals met conditionerende chemotherapie en brexu-cel worden behandeld indien zij na een initiële respons minstens 3 maanden na de infusie progressie kregen. Vijf patiënten zijn herbehandeld met brexu-cel, waarvan 1 een complete respons behaalde, 1 een partiële respons en de 3 anderen opnieuw progressie kregen. Bij patiënten die een herbehandeling ontvingen zijn alleen de gegevens van de eerste infusie meegenomen in de analyse. Volgens de in- en exclusiecriteria van de landelijke CAR-T tumorboard komen patiënten die reeds eerder behandeld zijn met CAR-T therapie niet in aanmerking voor herbehandeling. De verwachting is dat de landelijke CAR-T tumorboard ook in- en exclusiecriteria zal formuleren voor brexu-cel.

Van de 68 patiënten die een infusie met brexu-cel ontvingen hadden er 25 (37%) een overbruggende therapie ontvangen met als doel de ziekte stabiel te houden. Voorafgaand aan de infusie met brexu-cel moest er voor deze patiënten opnieuw een PET-CT scan worden gemaakt, en indien nodig beenmerg aspiraats/biopsie afgenomen, om zo aan te tonen dat er nog actieve ziekte aanwezig was en om een nieuwe baseline te bepalen vòòr de lymfodepletie-chemotherapie en de infusie met brexu-cel. Het is onduidelijk hoeveel patiënten een complete of partiele respons hadden door toedoen van de overbruggingstherapie. In het artikel van Wang et al. (2020) staat vermeld dat bij de meerderheid van de 17 patiënten (waarbij de tumorlast bepaald is voor en na de overbruggingstherapie) de tumorlast toenam. <sup>[15]</sup> Daarnaast bestond overbruggingstherapie in de ZUMA-2 studie uit dexamethason, ibrutinib of acalabrutinib. De HOVON beroepsgroep heeft aangegeven dat in de praktijk ibrutinib als overbrugging minder voor de hand ligt, omdat deze patiënten reeds ibrutinib-refractair zijn. Als opties voor overbruggingstherapie noemt de beroepsgroep dexamethason, rituximab, bendamustine of cytarabine. Mogelijk zijn patiënten in de praktijk dan beter voorbehandeld dan in de ZUMA-2 studie. De kans dat de overbruggingstherapie een duurzame respons bewerkstelligt, wordt in dit stadium van de ziekte echter klein geacht. Het Zorginstituut acht het risico van een *carry-over* effect door de overbruggingstherapie dan ook klein.

Vier patiënten (7%) kregen na brexu-cel een vervolgbehandeling. Er lijkt geen sprake te zijn van een curatief effect.

### 3.4 Ongunstige effecten

In totaal kregen 82 patiënten met recidiverend/refractair MCL een enkele dosis CAR-positieve levensvatbare cellen ( $2 \times 10^6$  of  $0,5 \times 10^6$  anti-CD19 CAR T cellen/kg) op basis van een aanbevolen, op gewicht gebaseerde dosis toegediend (mITT van dosiscohort 1 en 2). Er was geen significant verschil in bijwerkingen tussen de twee dosiscohorten. De ongunstige effecten van de vergelijkende behandeling zijn niet onderzocht gezien de enkelarmige studieopzet van de ZUMA-2 studie. Alleen de veiligheidsgegevens van brexu-cel worden hier besproken. De data van de ongunstige effecten op brexu-cel zijn afkomstig uit het EPAR en gebaseerd op een kortere follow-up duur, namelijk 13,8 maanden in plaats van 25,5 maanden.

De meest ernstige en vaakst voorkomende bijwerkingen waren cytokine-release-syndroom (91%), infecties (56%) en encefalopathie (51%). Ernstige bijwerkingen traden op bij 57% van de patiënten. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren encefalopathie (26%), infecties (28%) en cytokine-release-syndroom (CRS; 15%). Bijwerkingen van graad 3 of hoger traden op bij 65% van de patiënten. De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen van graad 3 of hoger waren infecties (32%) en encefalopathie (24%). De meest voorkomende hematologische

bijwerkingen van graad 3 of hoger waren neutropenie (99%), leukopenie (98%), lymfocytopenie (96%), trombocytopenie (65%) en anemie (56%).

Vijf patiënten overleden in de eerste drie maanden na infusie met brexu-cel; 17 patiënten overleden na drie maanden. Geen van de sterfgevallen was gerelateerd aan de infusie van brexu-cel.

De opgetreden bijwerkingen zijn bekende bijwerkingen voor CAR-T therapieën (CRS, neurologische bijwerkingen) of de conditionerende chemotherapie (cytopenieën). Er traden geen nieuwe bijwerkingen op specifiek voor brexu-cel of de indicatie r/r MCL.

**Tabel 4.** Ongunstige effecten van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij patiënten met recidiverend of refractair MCL (n=82)

| <i>brexu-cel</i>          |   |
|---------------------------|---|
| meest frequent (>10%)     | Koorts, anemie, hypotensie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, rillingen, vermoeidheid, hypoxie, hoesten, tremor, hoofdpijn, hypofosfatemie, misselijkheid, hypoalbuminemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, tachycardie, constipatie, ALAT verhoogd, diarree, hypocalciëmie, verminderde eetlust, encefalopathie, delier, benauwdheid, perifere oedeem, hyperglykemie, slapeloosheid, pleurale effusie, ASAT verhoogd, hypertensie, afasie, spierzwakte, angst, duizeligheid, hypomagnesiëmie, pneumonie, creatinine verhoogd (bloed), hypogammaglobulinemie, sinus tachycardie, bovenste luchtweginfectie |
| ernstig (graad 3 of meer) | Koorts, anemie, hypotensie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, vermoeidheid, hypoxie, tremor, hoofdpijn, hypofosfatemie, misselijkheid, hypoalbuminemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, ALAT verhoogd, diarree, hypocalciëmie, encefalopathie, delier, benauwdheid, hyperglykemie, pleurale effusie, ASAT verhoogd, hypertensie, afasie, spierzwakte, duizeligheid, hypomagnesiëmie, pneumonie, creatinine verhoogd (bloed), hypogammaglobulinemie, bovenste luchtweginfectie  |

De volgende alinea's gaan dieper in op belangrijke risico's zoals gevonden in de ZUMA-2 studie.

#### *Cytokine-release-syndroom (CRS)*

CRS trad op bij 91% (75/82) van de patiënten na behandeling met brexu-cel. Bij 15% van hen was de ernst graad 3 of hoger. De mediane tijd tot aanvang van CRS was 2 dagen (bereik: 1-13) en de mediane duur was 11 dagen (bereik: 1-50). Alle patiënten herstelden van het CRS. De meest voorkomende tekenen of symptomen waarmee CRS gepaard ging, waren pyrexie (100%), hypotensie (56%), hypoxie (37%), rillingen (34%), tachycardie (26%), hoofdpijn (24%), ALAT verhoogd (16%), ASAT verhoogd (15%), vermoeidheid (15%), misselijkheid (15%), diarree (10%) en sinustachycardie (10%). De meest voorgeschreven geneesmiddelen om CRS te behandelen waren tocilizumab (61%) en corticosteroïden (24%).

#### *Neurotoxiciteit*

Neurotoxiciteit trad op in 56/82 (68%) patiënten. Eenendertig procent (31%) van de patiënten had bijwerkingen van graad 3 of hoger. De mediane tijd tot eerste optreden was 7 dagen (spreiding: 1 tot 32 dagen). Neurologische bijwerkingen werden verholpen voor 37 van de 43 patiënten met een mediane duur van 12 dagen (spreiding: 1 tot 567 dagen). Van de 6 onopgeloste gevallen hadden 4 patiënten aanhoudende neurotoxiciteit en overleden twee patiënten zonder dat het neurologische voorval was opgelost. Van één van de patiënten werd het overlijden

gerelateerd aan de behandeling met conditionerende chemotherapie en de infusie met brexu-cel.

De meest voorkomende tekenen of symptomen waarmee neurologische bijwerkingen gepaard gingen, waren tremor (35%), encefalopathie (26%), verwarde toestand (21%) en afasie (15%). Ernstige bijwerkingen die zich konden voordoen met neurologische bijwerkingen waren onder andere encefalopathie (18%), verwarde toestand (7%) en afasie (4%). De meest voorgeschreven geneesmiddelen om neurotoxische voorvallen te behandelen waren corticosteroïden (40%) en tocilizumab (23%).

#### *Langdurige cytopenieën*

Langdurige neutropenie, trombocytopenie en anemie (op dag 30 of later aanwezig) van graad 3 of hoger traden op bij respectievelijk 37% (30/82), 35% (29/82) en 17% (14/82) van de patiënten.

#### *Infecties*

Infecties traden op in 56 patiënten (68%), waarvan 22 patiënten (27%) met een graad 3 of 4 infectie. Een patiënt had een graad 5 infectie (longabces, sepsis en septische shock).

#### Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (SAE)

Van de 82 patiënten die een infusie met brexu-cel hebben gekregen, ontwikkelden 44 patiënten (54%) een SAE gerelateerd aan de behandeling. Meest voorkomende SAEs gerelateerd aan de behandeling waren pyrexie (17%), encefalopathie (16%) en hypotensie (15%). SAEs gerelateerd aan brexu-cel traden vaker op bij patiënten van 65 jaar of ouder dan bij patiënten jonger dan 65 jaar (59% versus 45%) en bij vrouwen dan bij mannen (64% versus 51%).

Gegevens over de ongunstige effecten zijn niet gemeten in de SCHOLAR-2 studie. Het is dus niet mogelijk om het effect van brexu-cel op de ongunstige effecten af te zetten tegen de vergelijkende behandeling.

Gradeconclusie: niet te beoordelen omdat gegevens over de ongunstige effecten van de vergelijkende behandeling missen.

#### 3.4.1

#### *Overige overwegingen*

Er zijn behandelalgoritmen in de SmPC opgenomen om een aantal van de CRS symptomen en neurologische bijwerkingen bij patiënten behandeld met brexu-cel te verlichten, middels het gebruik van tocilizumab en/of corticosteroïden.

### 3.5

#### **Ervaring**

De ervaring met brexu-cel is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Ervaring met brexu-cel

|  | <i>brexu-cel</i> |
|--|------------------|
| <i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i> | X (2020)         |
| <i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>  |                  |

*ruim: > 10 jaar op de markt*

---

### 3.5.1 *Conclusie ervaring*

De ervaring met brexu-cel is beperkt. Het voert te ver om de ervaring met de verschillende regimes waaruit de vergelijkende behandeling kan bestaan te bespreken op deze plaats. De ervaring met deze verschillende chemo-/chemo-immunotherapieën zal over het algemeen voldoende of zelfs ruim zijn.

## 3.6 **Toepasbaarheid**

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

### *Contra-indicaties*

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of de volgende hulpstoffen: cryostor CS10 (5% DMSO), natriumchloride, humaan albumine.

De contra-indicaties voor lymfodepletie-chemotherapie voorafgaand aan de behandeling met brexu-cel moeten in overweging worden genomen.

### *Specifieke groepen*

De werkzaamheid en veiligheid van brexu-cel bij kinderen, patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, met cardiovasculaire ziekten, met actief lymfoom in het CZS of met een HIV-, actieve HBP- of actieve HCV-infectie is niet vastgesteld.

### *Interacties*

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met brexu-cel. Profylactisch gebruik van systemische corticosteroiden kan interfereren met de activiteit van brexu-cel.

### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Brexu-cel is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag onder geen enkele omstandigheid worden toegediend aan andere patiënten.

Virale reactivering, bijvoorbeeld reactivering van HBV, kan optreden bij patiënten die zijn behandeld met geneesmiddelen die zijn gericht tegen B cellen en kan resulteren in fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden.

Patiënten die met brexu-cel worden behandeld, kunnen secundaire maligniteiten ontwikkelen.

Brexu-cel wordt niet aanbevolen bij patiënten met gerecidiveerde CD19 negatieve ziekte na eerdere anti-CD19-therapie.

Brexu-cel wordt niet aanbevolen voor vrouwen die zwanger zijn of voor vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. Vrouwen die borstvoeding geven, moeten worden gewaarschuwd voor het potentiële risico voor het kind dat borstvoeding krijgt.

### *Overig*

Brexu-cel heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### 3.6.1 *Conclusie toepasbaarheid*

Brexu-cel kent een aantal ernstige waarschuwingen en voorzorgen. Brexu-cel moet worden toegediend in een gekwalificeerd behandelcentrum door een arts met ervaring in de behandeling van hematologische maligne aandoeningen en die is opgeleid in het toedienen en behandelen van patiënten die worden behandeld met brexu-cel. <sup>[20]</sup>

De verwachting is dat er voor de selectie van patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met CAR T-celtherapie door de tumorboard van de landelijke IEC werkgroep gebruik gemaakt gaat worden van door hun opgestelde in- en exclusiecriteria, zoals dat ook het geval is voor DLBCL. Deze landelijke tumorboard met experts zal besluiten of de aangemelde patiënt ook daadwerkelijk verwezen kan worden voor behandeling met CAR T-celtherapie. <sup>[11]</sup> Daarnaast zal er een landelijke indicatiecommissie komen waarin patiënten worden besproken.

### 3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van brexu-cel is weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Gebruiksgemak van brexu-cel

| <i>brexu-cel</i> <sup>a</sup> |                        |
|-------------------------------|------------------------|
| Toedieningswijze              | dispersie voor infusie |
| Toedieningsfrequentie         | eenmalig               |

a Voorafgaand aan de behandeling met brexu-cel is echter leukaferese, eventueel overbruggingstherapie en conditionerende chemotherapie noodzakelijk.

#### 3.7.1 Conclusie gebruiksgemak

Het voorbehandeltraject (vanaf leukaferese tot toediening brexu-cel) duurt meestal een aantal weken. De duur van de voorbehandeling wordt mede bepaald door de snelheid waarmee het product wordt geproduceerd en teruggestuurd. De productie en de uitgifte van brexu-cel duurt gewoonlijk 3 tot 4 weken.

Artsen moeten ziekenhuisopname overwegen gedurende de eerste 14 dagen na de infusie of wanneer de eerste tekenen/symptomen van CRS en/of neurologische bijwerkingen optreden. Gedurende ten minste 4 weken moeten patiënten in de buurt van een behandelcentrum verblijven. Zowel het voor- als nabehandeltraject zijn dus belastend voor de patiënt en tijdrovend. Aan de andere kant is de behandeling met brexu-cel een eenmalige infusie.

De behandeling van vaak voorkomende, ernstige ongunstige effecten (o.a. CRS) vereist intraveneuze toediening van o.a. tocilizumab of corticosteroïden.





## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit en veiligheid van brexu-cel zijn onderzocht in een enkelarmige, open-label fase 2 studie (ZUMA-2) bij 74 volwassen patiënten met recidiverend of refractair MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. Voor het bepalen van een verschil in overlevingsduur is een (gewogen) indirecte vergelijking gemaakt tussen ZUMA-2 en een retrospectief extern controlecohort (n=59; SCHOLAR-2). Bij een mediane follow-up duur van 25,5 maanden was de mediane OS nog niet bereikt (95% BI 25,9 – niet te schatten) in de ZUMA-2 studie. Bij een mediane follow-up duur van 35,6 maanden was de mediane OS 47,4 maanden na behandeling met brexu-cel. De mediane OS op de vergelijkende behandeling bedroeg 15,7 maanden (95% BI 10,0 – 39,0). De gewogen relatieve effectschatting was HR 0,41 (95% BI 0,24 – 0,71) bij een mediane F/U duur van 25,5 maanden. Bij een klinische relevantiegrens van HR < 0,70 is dit effect klinisch relevant. Kwaliteit van leven gegevens waren alleen in de ZUMA-2 studie verzameld en waren na 6 maanden op een aantal domeinen (mobiliteit, zelfzorg en dagelijkse activiteiten) verbeterd t.o.v. baseline. Of de kwaliteit van leven verbetert na behandeling met brexu-cel t.o.v. de vergelijkende behandeling is niet te beoordelen vanwege het ontbreken van gegevens.

Van de 82 patiënten die een infusie met brexu-cel kregen (beide dosiscohorten), ontwikkelden 44 patiënten (54%) een ernstig ongunstig effect (SAE) gerelateerd aan de behandeling bij een mediane follow-up duur van 13,8 maanden. De opgetreden bijwerkingen zijn bekende bijwerkingen voor CAR-T therapieën (CRS, neurologische bijwerkingen) of de conditionerende chemotherapie (cytopenieën, infecties). Alle CRS symptomen en de meeste neurologische voorvallen waren reversibel. Vier patiënten hadden ten tijde van de data cutoff nog last van hun neurologische bijwerking. Er traden geen nieuwe bijwerkingen op specifiek voor brexu-cel of de indicatie r/r MCL.

#### *Belangrijkste discussiepunten:*

- Gezien de aard van de indirecte vergelijking met een retrospectief extern controlecohort bestaat er onzekerheid over de precieze grootte van het relatieve effect van brexu-cel op de algehele overleving, vanwege een zeer ernstig risico op bias. Daarnaast zorgt het lage patiëntenaantal in zowel de ZUMA-2 studie (n=74) als in de SCHOLAR-2 studie (n=59) voor extra onzekerheid. Dit uit zich onder andere in het wijde 95%-betrouwbaarheidsinterval dat de klinische relevantiegrens van HR < 0,70 doorkruist. Het geobserveerde effect op de algehele overleving op basis van de indirecte vergelijking is echter dermate groot, namelijk een absolute winst van bijna 3 jaar (47 maanden t.o.v. 16 maanden), dat als het effect in de praktijk minder gunstig uitvalt er hoogstwaarschijnlijk nog steeds sprake is van een klinisch relevant effect op de overleving. Ook de setting speelt hierin een belangrijke rol: er is sprake van een agressief ziektebeloop en patiënten hebben vrijwel geen effectieve behandelopties meer (grote *unmet medical need*). Tenslotte is beter bewijs in de vorm van een gerandomiseerde studie moeilijk uitvoerbaar gezien de zeldzaamheid van de indicatie en het gebrek aan een effectieve behandeloptie waar patiënten naar kunnen worden gerandomiseerd. Het voorliggende bewijs lijkt derhalve het hoogst haalbare.
- Wat opvalt is dat de mediane OS van 15 maanden gevonden in het SCHOLAR-2 cohort veel langer is dan mediane OS beschreven in de literatuur (mediane OS

na falen op ibrutinib: 2,9 tot 5,8 maanden). Mogelijk komt dit doordat alleen patiënten met een minimale follow-up duur van 12 maanden konden worden geïncorporeerd in het SCHOLAR-2 cohort (*immortal time bias*). Zo zijn waarschijnlijk relatief fitte patiënten geselecteerd resulterend in een (kunstmatig) lange algehele overleving. Dit komt meer overeen met de patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met brexu-cel, waardoor het vertrouwen in een klinisch relevante winst op OS door toedoen van brexu-cel wordt vergroot.

- Het EMA heeft een *conditional approval* afgegeven voor brexu-cel. De (langetermijn) werkzaamheid in vrouwen, oudere patiënten en ziekere patiënten is niet goed vast te stellen vanwege de lage patiëntenaantallen. Daarnaast zullen de lange termijngegevens over de werkzaamheid en veiligheid in de ITT populatie met een follow-up duur van 24 maanden in 2022 naar het EMA worden gestuurd. In het voorliggende rapport zijn updates van de gegevens gepresenteerd met een mediane F/U-duur van 25,5 en 35,6 maanden. Deze follow-up duur is in het licht van het agressieve ziektebeloop voldoende lang. De gegevens onderbouwen de langdurige remissie die een groot deel van de patiënten bereikt na infusie met brexu-cel (ORR 84%; mediane DoR 25 maanden).
- Het relatieve effect van brexu-cel op de kwaliteit van leven ten opzichte van de vergelijkende behandeling is onbekend. Echter, de kwaliteit van leven bleek niet (permanent) te verergeren na behandeling met brexu-cel. De ernstige bijwerkingen, zoals het CRS-syndroom en neurologische bijwerkingen, traden kort na infusie op en waren in vrijwel alle gevallen behandelbaar. Na 6 maanden bleek de kwaliteit van leven op een aantal domeinen te zijn verbeterd. Het risico op een lagere kwaliteit van leven lijkt derhalve niet groot.
- Behandeling met CAR T therapie gaat gepaard met veel ernstige bijwerkingen (68% had SAEs; 54% had SAEs gerelateerd aan de behandeling met brexu-cel). Dit was gebaseerd op gegevens met een kortere follow-up duur (13,8 versus 25,5 maanden). Gezien de meeste ernstige bijwerkingen optraden binnen de eerste weken, wordt de kortere follow-up duur niet als een tekortkoming beschouwd.

Samenvattend resulteert brexu-cel in een klinisch relevante verlenging van de algehele overleving t.o.v. de vergelijkende behandeling. Gelet op de behandelbaarheid van de ongunstige effecten van brexu-cel, het instellen van risicobeperkende maatregelen en de ernst van de ziekte (levensbedreigend) vindt het Zorginstituut de ongunstige effecten van brexu-cel acceptabel.

Verder is de ervaring met brexu-cel beperkt. De toepasbaarheid in de geïndiceerde populatie is acceptabel. Het gebruiksgemak van brexu-cel is beperkt gezien het intensieve voor- en nabehandeltraject.

## 4.2

### Eindconclusie

Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer) voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juli 2022 met de volgende zoektermen:

KTE-x19 OR brexucabtagene autoleucel AND mantle cell lymphoma



## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

| Eerste auteur, jaar van publicatie  | Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur  | Aantal patiënten | Patiëntkenmerken  | Interventie en vergelijkende behandeling   | Relevante uitkomstmaten                                      | Commentaar, risk of bias                           |
|---|---|------------------|---|--|--|--|
| Wang, 2020 <sup>[15]</sup><br>Petersohn, 2022 <sup>[16]</sup><br>Wang, 2022 <sup>[17]</sup><br><br>ZUMA-2 | Single-arm, multi-center, open-label fase 2 studie<br><br>F/U-duur brexucel arm: 25,5 maanden en 35,6 maanden | 74 patiënten     | Volwassen patiënten met pathologisch bevestigde r/r MCL; max. 5 eerdere behandelregimes voor MCL, waaronder in ieder geval een antracycline of bendamustine-bevattende chemotherapie, anti-CD20 monoclonaal antilichaam en een BTK-remmer; ECOG 0 of 1. | Eenmalige infusie met brexucel, vooraf gegaan door leukafereze, eventueel overbruggingschemotherapie, en conditionerende chemotherapie | Primair: ORR<br>Secundair: DoR, PFS, OS, ongunstige effecten | Enkelarmige studie, waardoor groot risico op bias. |
| Petersohn, 2022 <sup>[16]</sup><br><br>SCHOLAR-2  | Retrospectieve, observationele multicenter studie met patiënt-level data<br><br>F/U-duur: minstens 12 maanden | 59 patiënten     | Volwassen patiënten met r/r MCL die behandeling met BTK-remmer hebben ontvangen in periode juli 2012 tot juli 2018 en een actieve therapie voor r/r MCL ontvangen post-BTK-remmer   | Verschillende vormen van chemo-/chemo-immunotherapie (o.a. bendamustine, lenalidomide, cytarabine)                                     | Primair: OS  | Real-world data cohort                             |

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

| <b>Organisatie, ref</b> | <b>Datum</b> | <b>Titel</b>   |
|-------------------------|--------------|--|
| EMA / CBG               | 2021         | Samenvatting van de productkenmerken brexucabtagene autoleucel (Tecartus®)     |
| EMA / CBG               | 2021         | European Public Assessment Report (EPAR) brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) |
| HOVON                   | 2017         | Richtlijn Mantelcellymfoom   |

## Bijlage 4: Baseline tabel

| Variabele   | ZUMA-2 ITT<br>(n=74) | SCHOLAR-2<br>(n=59) | MAIC propensity<br>score |
|---|----------------------|---------------------|--------------------------|
| Leeftijd, gemiddelde (SD)                           | 63,7 (7,95)          | 64,3 (10,1)         | 63,9                     |
| Man   | 62 (84%)             | 43 (73%)            | 83,4%                    |
| ECOG performance score                              |                      |                     |                          |
| 0   | 47 (64%)             | 27 (46%)            | 48%                      |
| 1   | 27 (37%)             | 32 (54%)            | 52%                      |
| Aantal voorafgaande behandelingen, mediaan (bereik) | 3 (1 – 5)            |                     |                          |
| 1   | 1 (1%)               | 3 (5%)              | Gemiddelde van 3,3       |
| 2   | 13 (18%)             | 21 (36%)            |                          |
| 3   | 34 (46%)             | 19 (32%)            |                          |
| 4   | 15 (20%)             | 6 (10%)             |                          |
| 5   | 11 (15%)             | 9 (15%)             |                          |
| 6   | 0 (0%)               | 1 (3%)              |                          |
| Eerdere auto-SCT                                    | 21 (36%)             | 31 (42%)            | 41,7%                    |
| Recidiverend na auto-SCL                            | 31 (42%)             | 21 (36%)            | NR                       |
| Refractair na laatste MCL behandeling               | 29 (39%)             | missing             | NR                       |
| Recidiverend na laatste MCL behandeling             | 14 (19%)             | missing             | NR                       |
| Behandeld met BTK-remmer                            | 74 (100%)            | 59 (100%)           | NR                       |
| ibrutinib   | 62 (84%)             | 56 (95%)            | NR                       |
| Duur van BTK behandeling, mediaan                   | 11,1 (11,0)          | 11,9 (12,2)         | 11,0                     |
| Respons op BTK behandeling                          | 28 (38%)             | 23/57 (40%)         | 37,8%                    |
| Stadium IV  | 64 (86%)             | 31/49 (63%)         | 84,6%                    |
| Beenmergbetrokkenheid                               | 38 (51%)             | 20/42 (48%)         | NR                       |
| Klassieke MCL                                       | 40 (54%)             | missing             | NR                       |
| Blastoïde MCL                                       | 19 (26%)             | missing             | NR                       |
| Overbruggingstherapie                               | 28 (38%)             | nvt                 | NR                       |
| MIPI  | missing              | missing             | NR                       |
| Ki-67 (n=49)  | 32 (65%)             | missing             |                          |



## Bijlage 3: Beoordeling risico op bias

## Door het Zorginstituut aangepaste versie van de Newcastle-Ottawa Scale voor het beoordelen van cohort studies

|  | <b>Indirecte vergelijking ZUMA-2 vs SCHOLAR-2</b>  |
|--|--|
| <b>Selection</b>   |  |
| Selection of the non-exposed cohort                                      | <p>Drawn from a different source than the exposed cohort.</p> <p>Ondanks dat er middels een weging getracht is de SCHOLAR-2 populatie op de ZUMA-2 populatie te laten lijken voor een aantal prognostische factoren, zullen er altijd verschillen zijn in prognostische factoren die niet gemeten zijn, die niet bekend zijn of waarvoor niet gecorrigeerd kon worden vanwege teveel missings. De kans is groot dat selectie plaatsvindt van relatief gezonde patiënten met goede overlevingskansen in de ZUMA-2 studie vanwege de toxiciteit en de overbruggingsperiode. Aan de andere kant zijn ook in het SCHOLAR-2 cohort door de eis van een follow-up van minimaal 12 maanden waarschijnlijk relatief gezonde patiënten geselecteerd. Daarnaast is er sprake van een verschil in studieopzet: de ZUMA-2 was een prospectieve studie en de SCHOLAR-2 een retrospectieve studie. Bij retrospectieve studies is er vaker sprake van slechte en incomplete patiëntengegevens. In de SCHOLAR-2 studie leek het aantal missings mee te vallen. Het Zorginstituut ziet geen reden om extra af te waarden op risico op bias.</p> |
| Ascertainment of exposure  | <p>Of patiënten de interventie of controlebehandeling kregen is vastgelegd in de database (ZUMA-2) c.q. de medical records (SCHOLAR-2). Dit vond plaats vòòr de daadwerkelijke uitkomst.</p> <p>De SCHOLAR-2 studie includeerde gegevens uit 2012 tot 2018. Dit lijkt voorafgaand aan de studie met brexu-cel. Deze patiënten hadden dus niet de optie om te worden behandeld met brexu-cel ('deviation of intended intervention' niet mogelijk).</p>  |
| Demonstration that outcome of interest was not present at start of study | <p>De belangrijkste outcome of interest is overlijden. Patiënten konden niet geïncludeerd worden in de studies als zij reeds waren overleden.</p> <p>Een andere outcome of interest betreft de respons. Voorafgaand aan de</p>   |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>infusie met brexu-cel konden patiënten op discretie van de onderzoeker behandeld worden met overbruggende chemotherapie. Dit kwam voor bij 28 patiënten (38%; 28/74). Het is niet duidelijk of deze patiënten een respons hadden op deze chemotherapie. Echter, in dit stadium van de ziekte is de kans klein dat er een langdurige respons optreedt vanwege de chemotherapie in plaats vanwege de infusie met brexu-cel. Het Zorginstituut acht de kans op extra risico op bias klein. Patiënten moesten in de SCHOLAR-2 studie gefaald hebben (progressie hebben) op of intolerant zijn voor een BTK-remmer. Het percentage patiënten dat intolerant was voor een BTK-remmer is niet bekend. Zij moesten in aanmerking komen voor een actieve vervolghtherapie. Er was dus hoogstwaarschijnlijk sprake van progressieve ziekte.</p> |
| <b>Comparability</b>  |  |
| Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis | <p>Met behulp van een gewogen indirecte vergelijking waarin gecorrigeerd werd voor verschillende prognostische factoren is getracht de populatie van de interventie en die van de controle meer op elkaar te laten lijken. Ki67 proliferatiegraad en blastoïde morfologie werden door klinische experts aangedragen als belangrijke prognostische factoren, maar konden door het gebrek aan gegevens in de SCHOLAR-2 studie niet mee worden genomen in de weging.</p>  |
| <b>Outcome</b>  |  |
| Assessment of outcome   | <p>De uitkomstmaat OS is een objectieve uitkomstmaat. Het is niet duidelijk hoe sterfte is vastgesteld in het SCHOLAR-2 cohort.</p>  |
| Was follow-up long enough for outcomes to occur                 | <p>Gezien de korte overlevingsduur die patiënten in de r/r MCL setting hebben, is de follow-up duur van 25,5 maanden afdoende.</p>   |
| Adequacy of follow up of cohorts                                | <p>In de ZUMA-2 studie lijkt geen sprake te zijn van lost to follow-up. In de SCHOLAR-2 studie is niet gerapporteerd hoeveel patiënten lost to follow-up zijn. Patiënten moesten minimaal 12 maanden follow-up data hebben om te worden geïnccludeerd in de studie (<i>immortal time bias</i>). Na 12 maanden is het onzeker hoeveel patiënten loss to follow-up zijn. Dit gebeurde om de strengere inclusiecriteria van klinische studies resulterend in relatief fitte patiënten na te bootsen.</p>  |

## Bijlage 4: GRADE evidence profiel

Indirecte vergelijking brexu-cel versus chemo-/chemo-immunotherapie bij recidiverend of refractair MCL: GRADE evidence profile.

| Certainty assessment |             |              |                |                 |                  |                 | Aantal patiënten |                             | Effect            |                   | Certainty | Importantie |
|----------------------|-------------|--------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|-----------|-------------|
| Aantal studies       | Studieopzet | Risk of bias | Inconsistentie | Indirect bewijs | Onnauwkeurigheid | Andere factoren | brexu-cel        | Chemo-/chemo-immunotherapie | Relatief (95% CI) | Absoluut (95% CI) |           |             |

## Algehele overleving (op basis van een gewogen indirecte vergelijking) (follow up voor brexu-cel: mediaan 25,5 maanden)

|   |                        |                           |              |                           |                      |               |               |               |  |  |                   |          |
|---|------------------------|---------------------------|--------------|---------------------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|--|--|-------------------|----------|
| 2 | non-randomised studies | zeer ernstig <sup>a</sup> | niet ernstig | niet ernstig <sup>b</sup> | ernstig <sup>c</sup> | niet gevonden | 74 deelnemers | 59 deelnemers | <b>HR 0,41</b><br>(0,24 tot 0,71) <sup>d</sup> | Brexu-cel (ZUMA-2):<br><b>mediane OS niet bereikt</b><br>(95% BI 25,9 – nb) <sup>e</sup><br><br>Controlebehandeling (SCHOLAR-2): <b>mediane OS 15,7</b> (95% BI 10,0 – 39,0) | ⊕○○○<br>Zeer laag | CRUCIAAL |
|---|------------------------|---------------------------|--------------|---------------------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|--|--|-------------------|----------|

## Kwaliteit van leven (vastgesteld met: EQ-5D en VAS)

|   |                       |                              |                     |              |                                 |               |   |  |  |  |          |
|---|-----------------------|------------------------------|---------------------|--------------|---------------------------------|---------------|---|--|--|--|----------|
| 1 | observationale studie | zeer ernstig <sup>a, f</sup> | niet van toepassing | niet ernstig | niet te beoordelen <sup>g</sup> | niet gevonden | Gegevens over kwaliteit van leven zijn alleen beschrijvend weergegeven voor brexu-cel. Er was in maand 6 sprake van een significante verbetering op een aantal domeinen van de EQ-5D. Gegevens ontbreken voor de vergelijkende behandeling. |  |  |  | CRUCIAAL |
|---|-----------------------|------------------------------|---------------------|--------------|---------------------------------|---------------|---|--|--|--|----------|

## Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (follow up voor brexu-cel: mediaan 13,4 maanden)

|   |                       |                           |                     |              |                                 |               |               |   |   |   |   |          |
|---|-----------------------|---------------------------|---------------------|--------------|---------------------------------|---------------|---------------|---|---|---|---|----------|
| 1 | observationale studie | zeer ernstig <sup>a</sup> | niet van toepassing | niet ernstig | niet te beoordelen <sup>g</sup> | niet gevonden | 29/74 (39,2%) | - | - | - | - | CRUCIAAL |
|---|-----------------------|---------------------------|---------------------|--------------|---------------------------------|---------------|---------------|---|---|---|---|----------|

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

## Explanations

- a. Het betreft een (gewogen) indirecte vergelijking van twee enkelarmige, niet-gerandomiseerde studies. Hierdoor bestaat er een ernstig risico op bias / residual confounding (met 2 niveaus afgewaardeerd). De Newcastle Ottawa Scale (Bijlage 6) identificeerde geen extra risico's op bias.
- b. De behandelingsamenstelling in het historisch cohort komt niet geheel overeen met de Nederlandse situatie. Zo wordt er in Nederland geen venetoclax gegeven (13% in SCHOLAR-2) en wordt er wel temsirolimus voorgeschreven (0% in SCHOLAR-2). Echter, doordat er geen sprake is van een standaardbehandeling en alle behandelingen suboptimaal zijn met een beperkt levensverlengend effect, wordt er niet afgewaardeerd voor indirect bewijs. Daarnaast worden er in de ZUMA-2 studie patiënten behandeld met brexu-cel in de 2e en 5e lijn, terwijl de verwachte positionering van brexu-cel in Nederland in de 3e en 4e lijn is. Het percentage patiënten dat in de 2e lijn zit (mogelijk fitter) en het percentage patiënten dat in de 5e lijn zit (mogelijk minder fit) is ongeveer even groot en heffen elkaar op. Hierdoor wordt er niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- c. De bovengrens van het 95%-BI doorkruist de klinische relevantiegrens van 0,70.
- d. Gewogen analyse (*propensity score-weighted analysis*) waarin de volgende prognostische factoren zijn meegenomen: leeftijd, mannelijk geslacht, eerdere auto-SCT, aantal voorafgaande behandelingen, behandelduur van BTK-remmer, respons op BTK-remmer en stadium IV ziekte. De ongewogen

effectschatting bedroeg HR 0,46 (95% BI 0,27 – 0,78).

e. In een update van de ZUMA-2 studie bij een mediane follow-up duur van 35,6 maanden was de mediane OS wel bereikt bij 47,4 maanden.

f. Het is niet duidelijk hoeveel patiënten in totaal en per meetmoment de vragenlijsten hebben ingevuld.

g. Er ontbreken gegevens over de vergelijkende behandeling in het SCHOLAR-2 cohort.



## Literatuur

1. Jain P and Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *American Journal of Hematology* 2019; 94: 710-25.
2. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2016; 127: 1559-63.
3. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: iv62-iv71.
4. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-65.
5. Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood* 2015; 126: 739-45.
6. Kumar A, Sha F, Toure A, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J* 2019; 9: 50.
7. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood* 2018; 132: 1647-56.
8. IKNL. Cijfers over kanker. Incidentie Mantelcellymfoom. 2021. Geraadpleegd op via <https://iknl.nl/nkr-cijfers>.
9. IKNL. Hemato-oncologische zorg in Nederland. 2021. Geraadpleegd op via [https://iknl.nl/getmedia/b28517e6-2145-4bad-97a1-3415e8903cd3/hemato\\_oncologischezorg-in-NL\\_digitiaal.pdf](https://iknl.nl/getmedia/b28517e6-2145-4bad-97a1-3415e8903cd3/hemato_oncologischezorg-in-NL_digitiaal.pdf).
10. HOVON. Mantelcellymfoom 2017. Geraadpleegd op via [https://www.hovon.nl/asset/public/TreatmentGuidelines/TreatmentGuidelines\\_Lymphoma/Richtlijn-website-MCL-11-10-2017.pdf](https://www.hovon.nl/asset/public/TreatmentGuidelines/TreatmentGuidelines_Lymphoma/Richtlijn-website-MCL-11-10-2017.pdf).
11. Spanjaart AM, Kersten MJ, Minnema MC, et al. CD19-gerichte CAR-T-celbehandeling voor DLBCL in Nederland en de rol van de landelijke CAR-T-tumorboard: wat is anti-CD19-CAR-T-celbehandeling en komt mijn patiënt hiervoor in aanmerking? *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2021; 18.
12. Dinmohamed AG. Outcomes of MCL patients after ibrutinib: a population-based study 2021.
13. Zorginstituut. Pakketadvies sluisgeneesmiddel axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor volwassenen met recidiverend of refractair DLBCL en PMBCL na 2 of meer lijnen systemische therapie 2019.
14. Zorginstituut. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tisagenlecleucel (Kymriah®) voor volwassenen met recidief of refractair DLBCL na 2 of meer lijnen systemische therapie 2019.
15. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1331-42.
16. Petersohn S, Salles G, Wang M, et al. Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. *J Med Econ* 2022; 25: 730-40.
17. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol* 2022: Jco2102370.
18. CHMP. EPAR Tecartus®. 2021.
19. Precision Heor. Indirect Comparison of KTE-X19 versus Standard of Care for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated with Bruton

Tyrosine Kinase Inhibitors using Real-World Data from Europe 2021.  
20. CHMP. SmPC Tecartus®. 2021.



Budgetimpactanalyse van brexucabtagene  
autoleucel (Tecartus<sup>®</sup>) voor de behandeling van  
volwassen patiënten met recidiverend of  
refractair (r/r) mantelcellymfoom (MCL) na twee  
of meer lijnen systemische therapie, waaronder  
een BTK-remmer

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer  
specialistische geneesmiddelen

Datum 15 augustus 2022

Status Definitief



## Colofon

|            |                                  |
|------------|----------------------------------|
| Zaaknummer | 2021032228                       |
| Volgnummer | 2022016441                       |
|            | AWaal@zinl.nl                    |
| Auteur(s)  | mevr. L.M. Huis in 't Veld       |
| Afdeling   | Sector Zorg, afdeling Pakket     |
| Fabrikant  | Gilead Sciences Netherlands B.V. |



## Inhoud

### **Colofon—1**

|          |                                   |
|----------|-----------------------------------|
| <b>1</b> | <b>Inleiding—5</b>                |
| 1.1      | Geregistreerde indicatie—5        |
| 1.2      | Plaats in het behandelalgoritme—5 |
| <b>2</b> | <b>Uitgangspunten—7</b>           |
| 2.1      | Aantal patiënten—7                |
| 2.2      | Substitutie—8                     |
| 2.3      | Kosten per patiënt per jaar—9     |
| 2.4      | Aannames—14                       |
| <b>3</b> | <b>Budgetimpactanalyse—15</b>     |
| 3.1      | Budgetimpact: basecase—15         |
| 3.2      | Budgetimpact: scenario—16         |
| <b>4</b> | <b>Conclusie—17</b>               |
| <b>5</b> | <b>Referenties—19</b>             |



## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische gelijke/meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling.

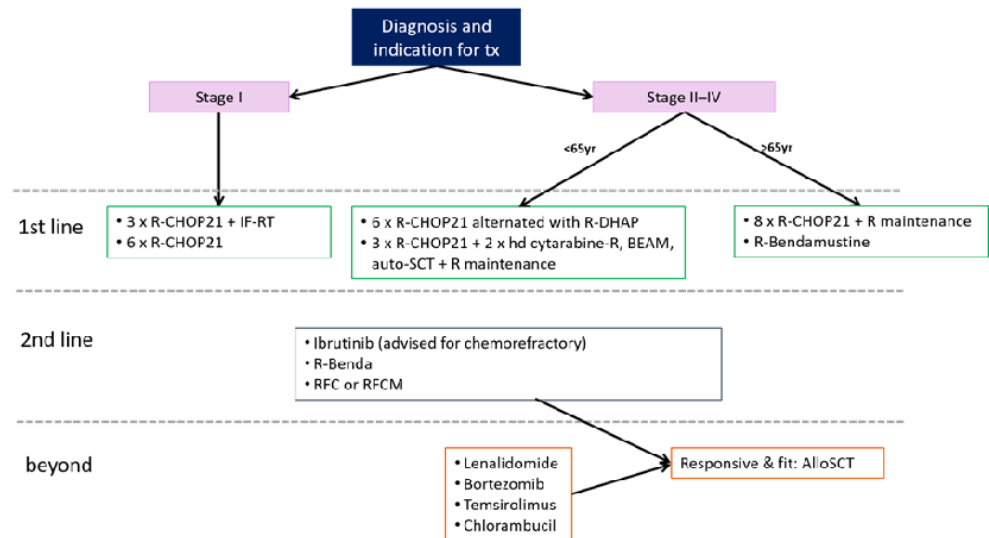
### 1.1 Geregistreerde indicatie

Brexucabtagene autoleucel (hierna: brexu-cel) is geregistreerd voor 'de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Bruton's tyrosine kinase (BTK) remmer [1]'.

### 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Mantelcellymfoom (MCL) is een subtype van non-hodgkinlymfoom. Het betreft een maligne transformatie van B lymfocyten in de buitenste rand van het lymfeklierfollikel, de mantel zone genoemd. MCL kent over het algemeen een snel progressief verloop, met slechts een tijdelijke respons op chemotherapie en een hoge kans op recidieven resulterend in een slechte lange termijn prognose [2].

De huidige behandelstandaard van MCL bestaat volgens de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) uit de behandelingen weergegeven in **Figuur 1** [3]. Brexu-cel is geïndiceerd voor patiënten die eerder een BTK remmer (in Nederland is dit ibrutinib) hebben ontvangen. Voor deze specifieke groep patiënten wordt er geen specifiek behandeladvies gegeven in de richtlijn en resteren eigenlijk alleen de reeds weergegeven behandelopties (voor zover de patiënt deze niet al eerder heeft ontvangen). In de praktijk zal de arts voor de individuele patiënt een keuze maken uit de nog beschikbare opties.



**Figuur 1: Huidige behandelstandaard MCL**

De voorgestelde plaats van brexu-cel in de behandeling is in de derde lijn of later, waarbij een BTK-remmer in een eerdere lijn is gebruikt, voor fitte patiënten met r/r MCL. De immuun effector cell (IEC) werkgroep gaat zeer waarschijnlijk in- en exclusiecriteria formuleren voor de selectie van patiënten met de gewenste fitheid voor behandeling met brexu-cel, dit is ook gedaan voor axicabtagene cilioleucel (Yescarta®) bij r/r DLBCL of PMBCL.

## 2 Uitgangspunten

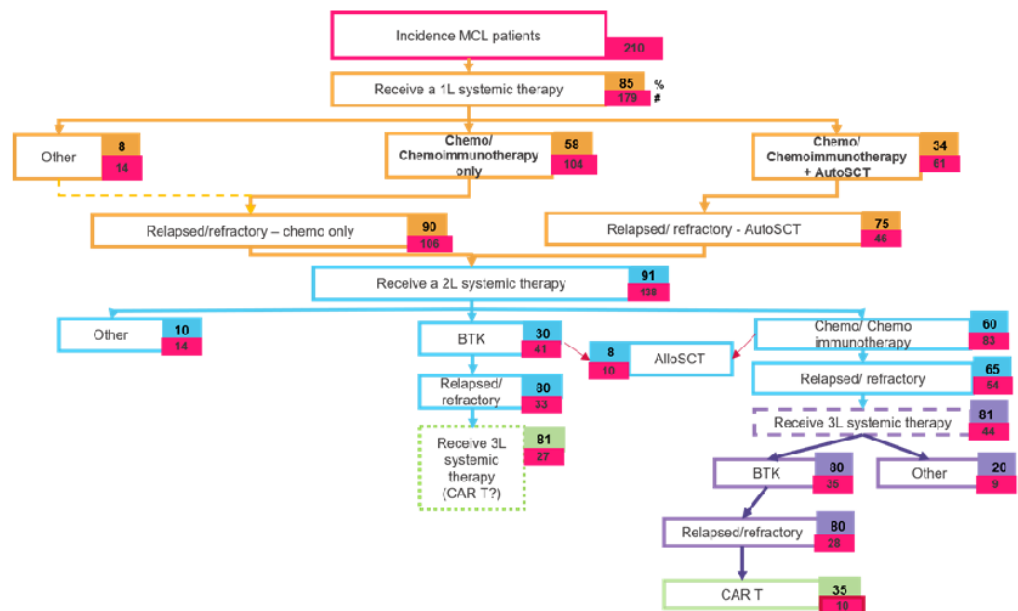
### 2.1 Aantal patiënten

#### Incidentie en prevalentie

Uit cijfers van het integraal kankercentrum Nederland (IKNL) blijkt dat er gemiddeld 210 MCL diagnoses per jaar zijn. Belangrijk om hierbij te noemen is dat deze data gaat over MCL algemeen, er is hier niet specifiek gekeken naar volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie waaronder een BTK-remmer [4]. Daarnaast blijkt uit een andere rapportage van IKNL (uitgevoerd op verzoek van de registratiehouder) dat in de periode van 2015-2018 er 134 patiënten met MCL met ibrutinib behandeld werden. Hiervan ontvingen 33 patiënten na falen op ibrutinib een volgende behandeling [5].

#### Aantal patiënten

In de afwezigheid van voorkeursbehandelingen in de richtlijn MCL van de HOVON en specifieke gegevens in de literatuur omtrent het aantal patiënten per stap van het behandelingschema, wordt het aantal patiënten die in aanmerking komen voor brexucel gebaseerd op de input van drie Nederlandse klinische experts van de HOVON [6]. Op basis van hun inschatting komen er maximaal 37 patiënten per jaar in aanmerking voor behandeling met brexu-cel. Zie *Figuur 2*.



**Figuur 2: Nederlandse behandelpraktijk r/r MCL (inclusief brexu-cel)**

Gezien het feit dat de IKNL data 2015-2018 relatief oude data zijn en de drie klinische experts zeer recent input hebben gegeven voor de patiëntenaantallen, zal er worden gerekend met 37 patiënten. Dit is met de kanttekening, zoals al eerder genoemd, dat in de klinische praktijk mogelijk niet alle patiënten behandeld worden op basis van fitheid in de verwachte IEC werkgroep in- en exclusiecriteria. Het is onzeker om hoeveel patiënten het dan precies gaat, mede omdat deze criteria nog

niet bekend zijn. Om deze reden wordt gerekend met het maximale aantal patiënten.

#### Marktverdeling

De registratiehouder schat in dat het marktaandeel van brexu-cel 35% is in jaar 1, 45% in jaar 2 en 60% in jaar 3, dit is gebaseerd op de uptake en marktaandelen van axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta®) bij de behandeling van volwassen patiënten met r/r diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie. Aangenomen wordt dat de uptake van brexu-cel hiermee vergelijkbaar zal zijn. Echter werd in de BIA van axi-cel destijds een marktpenetratie van 67%, 80% en 90% aangehouden. De percentages gebruikt in de BIA van axi-cel zijn als uitgangspunt genomen. De registratiehouder geeft aan dat de huidige marktpenetratie van axi-cel niet zo hoog is als destijds geschat, onder meer omdat veel patiënten niet in aanmerking komen voor een dergelijke behandeling. Daarom neemt het Zorginstituut aan dat, gebaseerd op de marktpenetratie van axi-cel, de marktpenetratie 60%, 70% en maximaal 80% is in respectievelijk jaar 1 tot en met 3.

Er worden verschillende T-cel-gerelateerde behandelingen verwacht in de komende jaren. Het is vooralsnog onduidelijk hoe de marktverdeling tussen brexu-cel en andere T-cel gerelateerde behandelingen zal zijn in de komende jaren. Er wordt in dit rapport van uitgegaan dat de opname van brexu-cel binnen de CAR T producten van MCL op dit moment 100% zal zijn.

In Tabel 1 wordt het aantal patiënten dat daadwerkelijk met brexu-cel behandeld wordt samengevat.

Tabel 1: Aantal patiënten dat behandeld wordt

|  | Jaar 1 | Jaar 2 | Jaar 3 |
|--|--------|--------|--------|
| Aantal patiënten in aanmerking           | 37     | 37     | 37     |
| Marktpenetratie                          | 60%    | 70%    | 80%    |
| Aantal te behandelen patiënten brexu-cel | 22     | 26     | 30     |

#### Indicatieverbreding en off-label gebruik

Op dit moment loopt de ZUMA-3 studie, waarin volwassen patiënten met r/r acute lymfatische leukemie (ALL) zijn geïncludeerd. De verwachte Europese goedkeuring voor deze nieuwe indicatie is in het derde kwartaal van 2022 [7]. Toekomstige ontwikkelingen worden niet meegenomen in de berekening van de huidige BIA, onder meer door de tijd tussen Europese goedkeuring en Nederlandse vergoeding (bij axi-cel was dit bijna 2 jaar). Gezien de IEC in- en exclusiecriteria zal er geen risico op off-label gebruik zijn.

## 2.2

### Substitutie

Voor de patiëntengroep r/r MCL die een nieuwe behandeling nodig heeft na falen op ibrutinib is er in de richtlijn geen geadviseerde standaardbehandeling opgenomen. De arts zal in de praktijk per patiënt kijken wat de beschikbare opties zijn. De samenstelling van de standaardbehandeling (SoC) is gebaseerd op een systematische literatuurstudie en meta-analyse zoals beschreven in Petersohn et al. (2022) en bijgesteld naar de Nederlandse situatie op basis van een validatie met een Nederlandse klinische expert [8, 9].

De beroepsgroep geeft aan dat slechts een beperkt deel van de patiënten met r/r MCL na ibrutinib en falen op brexu-cel nog een SoC behandeling krijgt. De prognose



voor deze groep is somber. Er zijn hier verder geen data voor, gebaseerd op de ervaring met DLBCL en early access programma zal minder dan 25% van deze patiënten nog in aanmerking komen voor een behandeling. Dit wordt verder niet meegenomen in de berekeningen van de BIA.

In **Tabel 2** staat de samenstelling van de huidige behandelingen weergegeven met een verdeling van patiënten. Met de toevoeging van brexu-cel aan de huidige standaardbehandelingen zoals weergegeven in **Tabel 2**, zal de verdeling van patiënten over de behandelingen ook veranderen.

**Tabel 2: Samenstelling huidige behandeling (met en zonder brexu-cel)**

| Geneesmiddel                 | Zonder brexu-cel | Met brexu-cel      |                    |                    |
|------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                              | % patiënten      | % patiënten jaar 1 | % patiënten jaar 2 | % patiënten jaar 3 |
| Rituximab                    | 95%              | 64,7%              | 59,6%              | 54,6%              |
| Bendamustine                 | 35%              | 23,8%              | 22,0%              | 20,1%              |
| Cytarabine                   | 32,5%            | 22,1%              | 20,4%              | 18,7%              |
| Lenalidomide                 | 15,9%            | 10,8%              | 10,0%              | 9,1%               |
| Bortezomib                   | 6,4%             | 4,4%               | 4,0%               | 3,7%               |
| Doxorubicine (Anthracycline) | 3,2%             | 2,2%               | 2,0%               | 1,8%               |
| brexu-cel                    | 0,0%             | 60%                | 70%                | 80%                |
| Totaal                       | 188%             | 188%               | 188%               | 188%               |

\*Het aantal patiënten kan optellen tot boven 100% omdat een patiënt meerdere geneesmiddelen tegelijk in een behandeling kan ontvangen. Percentage toegepast op de kosten.

\*\*Voorbeeld: Rituximab jaar 1 toevoeging brexu-cel:  $64,7\% = 95\% - 60\% \text{ (brexu-cel)} * 95\% / \text{som} (95\% + 35\% + 32,5\% + 15,9\% + 6,4\% + 3,2\%)$ .

## 2.3

### Kosten per patiënt per jaar

#### Brexu-cel

De kosten van brexu-cel bedragen €360.000 en dit betreft een eenmalige behandeling. Kosten voor aferese, ziekenhuisopname, toediening, follow-up en monitoring worden niet meegenomen, dit is gelijk aan de BIA's van axi-cel en tisagenlecleucel (tisa-cel, Kymriah®) [10, 11]. De kosten voor de conditionerende lymfodepletie chemotherapie (cyclofosfamide en fludarabine) en overbruggingschemotherapie (rituximab, bendamustine en cytarabine) worden wel meegenomen. De kosten voor deze geneesmiddelen zijn verkregen vanuit de taxen van maart 2022. Er wordt in de basecase gerekend met de aanname dat alle patiënten die in aanmerking komen ook daadwerkelijk behandeld worden met brexu-cel. In een scenario wordt in lijn met de ZUMA-2 studie uitgegaan dat 92% een infusie met brexu-cel krijgt. De beroepsgroep heeft aangegeven dat patiënten die niet in aanmerking komen voor een infusie met brexu-cel, mogelijk in aanmerking komen voor een palliatieve behandeling en/of SoC. Het Zorginstituut neemt daarom aan dat deze patiënten een behandeling met SoC krijgen. Tot slot wordt er in beide scenario's rekening gehouden met herbehandeling, in de ZUMA-2 studie ontving 7,4% van de patiënten tweemaal brexu-cel [12].

De conditionerende lymfodepletie chemotherapie bestaat uit één cyclus van 3 dagen. Het regime bestaat uit cyclofosfamide (500 mg/m<sup>2</sup>/dag) en fludarabine (30 mg/m<sup>2</sup>/dag). De AIP voor cyclofosfamide bedraagt €16,55 voor een flacon van 1000mg. De aanbevolen dosering is 500 mg/m<sup>2</sup>/dag. In de ZUMA-2 studie wordt een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,98 m<sup>2</sup> gerapporteerd [12]. Dit houdt in dat er afgerond 3 flacons van 1000mg nodig zijn voor het hele regime (1 flacon per

dag). De totale kosten voor cyclofosfamide bedragen €49,65 (€16,55 \* 3 flacons). De AIP voor fludarabine bedraagt €120,55 per 2ml flacon van 25 mg/ml. De aanbevolen dosering is 30 mg/m<sup>2</sup>/dag. Dit houdt in dat er afgerond 2 flacons per dag nodig zijn, wat neerkomt op 6 flacons voor het hele regime van 3 dagen. De totale kosten voor fludarabine bedragen €723,30 (€120,55 \* 6 flacons). De totale kosten per patiënt voor conditionerende chemotherapie bestaande uit een cyclofosfamide/fludarabine regime bedragen €49,65 + €723,30 = **€772,95**. In de ZUMA-2 studie wordt niets gemeld over hoeveel patiënten een conditionerende chemotherapie ontvingen. In de basecase wordt aangenomen dat alle patiënten (100%) deze chemotherapie ontvangen en in een scenario wordt aangenomen dat alleen de patiënten die brexu-cel hebben ontvangen (92%) deze behandeling ondergaan. Dit betekent dat de kosten voor deze behandeling in de scenarioanalyse na correctie **€711,11** (€772,95 \* 92%) bedragen.

Het behandelingschema van de overbruggingschemotherapie is gelijk aan die van rituximab, bendamustine en cytarabine zoals weergegeven in de SoC behandelingen in **Tabel 4**.

De AIP per eenheid van rituximab bedraagt €978,45 (500 mg) en €195,69 (100 mg). Per toediening is er afgerond 750 mg nodig (375mg/m<sup>2</sup> \* 1,98 m<sup>2</sup>), wat neerkomt op €1.565,52 (3x €195,69 + 1x €978,45). Per cyclus wordt rituximab eenmaal toegediend.

De AIP per eenheid van bendamustine bedraagt €48,94 (25 mg) en €204,23 (100mg). Per toediening is er afgerond 140 mg nodig (70 mg/m<sup>2</sup> \* 1,98 m<sup>2</sup>), wat neerkomt op €302,12 (2x €48,94 + 1x €204,23). Per cyclus wordt bendamustine tweemaal toegediend, de kosten van een cyclus bendamustine komen daarmee uit op €604,24.

De AIP per eenheid van cytarabine bedraagt €2,88 (100 mg), €14,51 (500 mg) en €29,05 (1000mg). Per toediening is er afgerond 1600 mg nodig (800 mg/m<sup>2</sup> \* 1,98 m<sup>2</sup>), wat neerkomt op €46,44 (1x €2,88 + 1x €14,51 + 1x €29,05). Per cyclus wordt cytarabine driemaal toegediend, de kosten van een cyclus cytarabine komen daarmee uit op €139,32. De totale kosten voor een cyclus overbruggingschemotherapie bedragen **€2.309,08** (€1.565,52 + €604,24 + €139,32).

Dit regime geldt alleen als overbrugging voor de tijd die nodig is voor het produceren van brexu-cel, in de ZUMA-2 studie was dit 16 dagen [12]. Hierdoor zullen de patiënten die deze therapie ontvangen één cyclus met deze middelen behandeld worden tot zij brexu-cel toegediend krijgen. De overbruggingschemotherapie wordt voor 36,8% van de patiënten gerekend in overeenstemming met het percentage patiënten dat in de ZUMA-2 studie deze chemotherapie kreeg [12]. Dit geldt zowel in de basecase als scenario. Deze kosten bedragen **€849,74** (€2.309,08 \* 36,8%).

*Net als in het farmaco-economische rapport heeft het Zorginstituut een vraag over de overbruggingstherapie. Het Zorginstituut merkt op dat in de EPAR en de ZUMA-2 studie wordt aangegeven dat de overbruggingstherapie bestaat uit dexamethason, ibrutinib en acalabrutinib [13]. Dit wordt ook op deze manier besproken in het farmacotherapeutische rapport van brexu-cel. Het Zorginstituut ziet graag een toelichting van de registratiehouder voor de discrepantie tussen het FE en BIA en de overige rapporten: FT, ZUMA-2 studie en de EPAR [12, 13]. De beroepsgroep geeft aan dat er meer gebruik zal worden gemaakt van de overbruggende therapieën zoals genoemd in de BIA en FE-rapport: rituximab, bendamustine of cytarabine. Met name omdat ibrutinib als overbruggingstherapie minder voor de hand ligt, omdat het patiënten betreft die ibrutinib refractair zijn. Dit kritiekpunt komt daarmee te vervallen*

Vaak gaat een behandeling met een CAR-T gepaard met bijwerkingen, een veel voorkomende bijwerking is het cytokine release syndroom (CRS). In de ZUMA-2 studie kregen in totaal 91% van de patiënten na behandeling met brexu-cel een CRS (waarvan 76% graad 1 of 2 en 15% van graad  $\geq 3$ ). In de ZUMA-2 studie wordt ook vermeld dat van de behandelde patiënten 59% tocilizumab ontving voor de behandeling van een CRS. In overeenstemming met het farmaco-economische rapport wordt gerekend met 4 doses (1 dosis per dag) van 8mg/kg op basis van 82 kg, zonder vial sharing. De AIP per eenheid van tocilizumab bedraagt €131,49 (20mg/ml flacon 4ml, ofwel 80mg). Per toediening is er afgerond 656 mg nodig (8mg/kg \* 82 kg), wat neerkomt op €1.078,22 (656mg/80mg = 8,2 flacons \* €131,49). In totaal wordt tocilizumab viermaal toegediend, de totale kosten komen daarmee uit op **€4.312,87**. Gecorrigeerd voor aantal patiënten die tocilizumab toegediend kregen voor behandeling van CRS bedragen de kosten **€2.544,59** (€4.312,87\* 59%).

Tot slot wordt in de ZUMA-2 studie gezien dat 7,4% van de patiënten een herbehandeling met brexu-cel ondergingen. De kosten hiervan inclusief de kosten van brexu-cel, conditioneringstherapie, overbruggingstherapie en kosten voor behandeling van bijwerkingen worden meegenomen en bedragen **€26.948,38** (=(360.000 + 772,95 + 849,74 + 2.544,59) \* 7,4%). In de scenarioanalyse wordt rekening gehouden met de patiënten die daadwerkelijk met brexu-cel behandeld zijn. In de ZUMA-2 studie was dit 92% van de patiënten. Als hiervoor wordt gecorrigeerd komt de herbehandeling uit op **€24.812,60**.

Een totaal overzicht van de kosten die samenhangen met de behandeling van brexu-cel zijn samengevat in **Tabel 3**. In een scenarioanalyse is een correctie toegepast voor het feit dat niet alle patiënten op brexu-cel het volledige behandelalgoritme volgen, zoals geobserveerd in de ZUMA-2 studie. De correctiepercentages worden in onderstaande **Tabel 3** weergegeven.

**Tabel 3: Overzicht kosten per patiënt voor toepassing van brexu-cel in behandeling van r/r MCL**

|  | CAR-T     | Conditioneringschemotherapie  |                            | Overbruggingschemotherapie                         |  |  | Behandeling CRS                |
|--|-----------|---|----------------------------|--|--|--|--------------------------------|
|  | Brexu-cel | fludarabine   | cyclofosfamide             | rituximab  | bendamustine   | cytarabine   | tocilizumab                    |
| Dosering                                   | Eenmalig  | 30 mg/m <sup>2</sup> /dag   | 500 mg/m <sup>2</sup> /dag | 375 mg/m <sup>2</sup>                              | 70 mg/m <sup>2</sup>                                 | 800 mg/m <sup>2</sup>                                | 8mg/kg                         |
| behandelduur                               | n.v.t.    | 3 dagen   | 3 dagen                    | 1 cyclus (max 16 dagen)<br>1 toediening per cyclus | 1 cyclus (max 16 dagen) 2<br>toedieningen per cyclus | 1 cyclus (max 16 dagen) 3<br>toedieningen per cyclus | 4 dagen                        |
| BSA (m <sup>2</sup> )/<br>gewicht (kg)     | n.v.t.    | 1,98  | 1,98                       | 1,98   | 1,98   | 1,98   | 82                             |
| AIP per stuk                               | €360.000  | €120,55 fl. 50<br>mg  | €16,55 fl. 1000<br>mg      | €195,69 fl. 100 mg en<br>€978,45 fl. 500 mg        | €48,94 fl. 25 mg en<br>€204,23 fl. 100 mg            | €2,88, €14,51, €29,05 fl.<br>100, 500 en 1000mg      | €131,49 (20<br>mg/ml, fl. 4ml) |
| Kosten<br>behandeling                      | €360.000  | €723,30   | €49,65                     | €1.565,52  | €604,24  | €139,32**  | €1.078,22                      |
| Kosten<br>combinatie<br>therapie           | €360.000  | €772,95   |                            | €2.309,08  |  |  | €4.312,87                      |
| Weging aantal<br>patiënten*                | 92%       | 92%   |                            | 36,8%  |  |  | 59%                            |
| Kosten na<br>weging                        | €331.200. | €711,11   |                            | €849,74  |  |  | €2.544,59                      |
| Totaalkosten<br>behandeling per<br>patiënt |           | € 364.167,29 (zonder herbehandeling)<br>€ 391.115,67 (inclusief herbehandeling) |                            |  |  |  |                                |
| Totaalkosten<br>met weging<br>(scenario)   |           | € 340.443,58 (zonder herbehandeling)<br>€ 365.256,18 (inclusief herbehandeling) |                            |  |  |  |                                |

\*blauwe vlak is weging van patiënten die brexu-cel daadwerkelijk toegediend kregen (92%) naar ZUMA-2 studie, dit betreft een scenarioanalyse. De overige 8% krijgt een behandeling met SoC (8% van totale kosten SoC €64.226,55 = €5.138). In de basecase wordt aangenomen dat 100% van de patiënten de behandelingen rondom brexu-cel ondergaan.

\*\*voorbeeldberekening: cytarabine: per toediening afgerond 1600 mg nodig (800 mg/m<sup>2</sup> \* 1,98 m<sup>2</sup>) = €46,44 (1x €2,88 + 1x €14,51 + 1x €29,05). Per cyclus wordt cytarabine driemaal toegediend €46,44 \* 3 = €139,32.

### Standaardbehandeling (SoC)

In **Tabel 4** wordt een overzicht van de SoC met bijhorende dosering en kosten weergegeven. De kosten voor de afzonderlijke geneesmiddelen zijn verkregen vanuit de taxen van maart 2022.

**Tabel 4: Kosten voor standaardbehandelingen (SoC)**

| Geneesmiddel                 | Doserin g*            | Dosis per eenheid | Eenheid / verpakking | Prijs verpakking | Prijs eenheid | Benodigde eenheid | Totale kosten / behandeling |
|------------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------|------------------|---------------|-------------------|-----------------------------|
| Rituximab                    | 375 mg/m <sup>2</sup> | 100 mg            | 2                    | €391,38          | €195,69       | 3                 | € 1.565,52                  |
|                              |                       | 500 mg            | 1                    | €978,45          | €978,45       | 1                 |                             |
| Bendamustine                 | 70 mg/m <sup>2</sup>  | 25 mg             | 5                    | €244,72          | €48,94        | 2                 | € 302,12                    |
|                              |                       | 100 mg            | 5                    | €1.021,17        | €204,23       | 1                 |                             |
| Cytarabine                   | 800 mg/m <sup>2</sup> | 100 mg            | 1                    | €2,88            | €2,88         | 1                 | € 46,44                     |
|                              |                       | 500 mg            | 1                    | €14,51           | €14,51        | 1                 |                             |
|                              |                       | 1000 mg           | 1                    | €29,05           | €29,05        | 1                 |                             |
| Lenalidomide                 | 25 mg                 | 25 mg             | 1                    | € 117,44         | € 117,44      | 1                 | € 117,44                    |
| Bortezomib                   | 1,3 mg/m <sup>2</sup> | 3,5               | 1                    | €447,06          | €447,06       | 1                 | € 447,06                    |
| Doxorubicine (Anthracycline) | 60 mg/m <sup>2</sup>  | 10 mg             | 1                    | €9,72            | €9,72         | 2                 | € 116,68                    |
|                              |                       | 50 mg             | 1                    | €48,62           | €48,62        | 2                 |                             |

\*in de BIA wordt een gemiddelde BSA van 1,98 m<sup>2</sup> aangenomen voor het berekenen van de benodigde dosis.

Het aantal behandelingen per jaar is gebaseerd op de behandelingschema's. De meeste behandelingen hebben een maximum aantal cycli waarvan de behandeling nooit langer duurt dan 1 jaar. Voor de overige behandelingen kan de behandeling doorlopen tot er progressie optreedt. De percentages weergegeven in **Tabel 5** zijn gebaseerd op het kosteneffectiviteitsmodel, waar de tijd op behandeling gelijk is gesteld aan de progressievrije overleving per jaar van de SoC arm in het model.

*Over tabel 5 heeft het Zorginstituut een vraag aan de registratiehouder. Er wordt verwezen naar de progressievrije overleving van de SoC arm. Deze getallen zijn echter niet te achterhalen in het Excel model behorende bij het FE rapport. Als de getallen worden afgelezen van figuur 18 van het dossier ingediend door de registratiehouder valt op dat het percentage progressievrij in jaar 1 eerder rond de 50% ligt in plaats van 61%. Het Zorginstituut wil een uitgebreide toelichting bij de openstaande vragen: waar in het Excel model kunnen deze exacte gegevens gevonden worden en moet op basis van figuur 18 het %PFS niet naar beneden bijgesteld worden?*

**Tabel 5: Overzicht van aantal behandelingen en % progressievrije patiënten per jaar**

| Geneesmiddel  | Jaar 1 |                    | Jaar 2 |                    | Jaar 3 |                    |
|---------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|
|               | % PFS  | Behandelingen/jaar | % PFS  | Behandelingen/jaar | % PFS  | Behandelingen/jaar |
| Rituximab*    | 61,7   | 6                  | nvt    |                    | nvt    |                    |
| Bendamustine* | 61,7   | 12                 | nvt    |                    | nvt    |                    |
| Cytarabine*   | 61,7   | 18                 | nvt    |                    | nvt    |                    |

|               |      |     |      |     |      |     |
|---------------|------|-----|------|-----|------|-----|
| Lenalidomide  | 61,7 | 274 | 23,2 | 274 | 11,5 | 274 |
| Bortezomib*   | 61,7 | 36  | nvt  |     | nvt  |     |
| Anthracycline | 61,7 | 18  | 23,2 | 18  | 11,5 | 18  |

\*behandelingen met een maximum aantal cycli in het label waarvan de behandeling nooit langer duurt dan 1 jaar.

Samenvattend worden de kosten voor alle SoC behandelingen als volgt berekend, lenalidomide wordt als voorbeeld gebruikt. Lenalidomide in jaar 2 (in een wereld zonder brexu-cel) komt hiermee uit op 37 patiënten \* 61,7% PFS \* 15,9% van patiënten \* 274 behandelingen per jaar \* €117,44 per behandeling (jaar 1) + 37 patiënten \* 23,2% PFS \* 15,9% van patiënten \* 274 behandelingen per jaar \* €117,44 per behandeling (jaar 2) = €160.640,63.

#### Kosten buiten farmaciebudget

De kosten voor onder andere aferese en ziekenhuisopnames worden in de BIA niet meegenomen omdat het geen directe geneesmiddelen betreffen. Echter heeft een patiënt altijd deze behandeling nodig voordat brexu-cel geproduceerd en teruggeplaatst kan worden. De kosten van aferese zijn €11.732 (DBC product 191011). Dit betekent dat kosten van aferese bij de behandeling met brexu-cel voor r/r MCL patiënten uitkomen op €434.084 (37 x €11.732) [14]. Voor de toediening van en monitoring na brexu-cel is altijd hospitalisatie nodig, in overeenstemming met de budgetimpactanalyse van de cilta-cel (Carvykti®), een CAR-T, bij patiënten met r/r multipel myeloom (MM) wordt een periode van 14 dagen in acht genomen. De kosten van de 14 dagen hospitalisatie bedragen € 9.291,05. Daarnaast gaat een graad ≥3 CRS gepaard met een opname op de intensive care (IC), de kosten van een opnamedag op de IC bedragen €1.330,43. De kosten hiervoor zijn uit de kostenhandleiding afgeleid (kosten hospitalisatie hematologie afdeling en opname IC) en geïndexeerd naar 2021 [15]. Tot slot is de groep CAR-T behandelingen een vernieuwende stroom in het oncologische behandellandschap. Dit vereist personele inzet in de zin van hooggekwalificeerd personeel en nieuwe kennis of training van deze mensen op dit gebied.

## 2.4

### Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er komen jaarlijks 37 incidentie patiënten in aanmerking voor brexu-cel.
- Er vindt geen concurrentie plaats tussen brexu-cel en toekomstige CAR-T producten gedurende de komende 3 jaar.
- De marktpenetratie bedraagt 60%, 70% en 80% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3.
- De kosten voor patiënten die falen op brexu-cel en daarna een behandeling starten worden niet meegenomen.
- De tijd op behandeling wordt gelijkgesteld aan de progressievrije toestand van de SoC arm.
- Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.

## 3 Budgetimpactanalyse

### 3.1 Budgetimpact: basecase

In dit hoofdstuk staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer brexu-cel aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. In **Tabel 6** worden de kosten weergegeven in een wereld zonder brexu-cel en in **Tabel 7** de kosten in een wereld met brexu-cel. **Tabel 8** geeft vervolgens het verschil weer tussen deze tabellen.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 6: Kosten zonder brexu-cel**

| kosten naar verdeling SoC<br>ZONDER brexu-cel | jaar 1           | jaar 2           | jaar 3           |
|---|------------------|------------------|------------------|
| rituximab                                     | €203.701,21      | € 203.701,21     | € 203.701,21     |
| bendamustine                                  | € 28.966,22      | € 28.966,22      | € 28.966,22      |
| cytarabine                                    | € 6.201,66       | € 6.201,66       | € 6.201,66       |
| Lenalidomide                                  | € 116.791,58     | € 160.640,63     | € 182.369,29     |
| Bortezomib                                    | € 23.513,02      | € 23.513,02      | € 23.513,02      |
| anthracycline                                 | € 1.534,19       | € 2.110,20       | € 2.395,63       |
| brexu-cel                                     | € 0              | € 0              | € 0              |
|   |                  |                  |                  |
| <b>totaal</b>                                 | <b>€ 380.708</b> | <b>€ 425.133</b> | <b>€ 447.147</b> |

**Tabel 7: Kosten met brexu-cel**

| kosten naar verdeling<br>SoC MET brexu-cel | jaar 1             | jaar 2              | jaar 3              |
|--|--------------------|---------------------|---------------------|
| rituximab                                  | € 138.690,19       | € 127.855,02        | € 117.019,85        |
| bendamustine                               | € 19.721,68        | € 18.180,92         | € 16.640,17         |
| cytarabine                                 | € 4.222,41         | € 3.892,53          | € 3.562,66          |
| Lenalidomide                               | € 79.517,67        | € 107.039,95        | € 119.522,37        |
| Bortezomib                                 | € 16.008,87        | € 14.758,17         | € 13.507,48         |
| anthracycline                              | € 1.044,55         | € 1.406,09          | € 1.570,06          |
| brexu-cel                                  | € 8.682.767,80     | € 10.129.895,77     | € 11.577.023,73     |
|  |                    |                     |                     |
| <b>totaal</b>                              | <b>€ 8.941.973</b> | <b>€ 10.403.028</b> | <b>€ 11.848.846</b> |

**Tabel 8: De budgetimpact basecase (verschil tabel 6 en 7)**

|  | jaar1 | jaar2 | jaar3 |
|--|-------|-------|-------|
|  |       |       |       |

|                       |             |              |              |
|-----------------------|-------------|--------------|--------------|
| Kosten voor brexu-cel | € 380.708   | € 425.133    | € 447.147    |
| Kosten na brexu-cel   | € 8.941.973 | € 10.403.028 | € 11.848.846 |
| Vershil               | € 8.561.265 | € 9.977.896  | € 11.401.699 |

### 3.2

#### Budgetimpact: scenario

In deze paragraaf worden de resultaten gepresenteerd als de kosten worden gecorrigeerd voor het feit dat niet alle patiënten op brexu-cel het volledige behandelalgoritme volgen, zoals geobserveerd in de ZUMA-2 studie. Tabel 6 blijft in de scenarioanalyse gelijk aan de basecase. In **Tabel 9** worden de gecorrigeerde kosten gepresenteerd. **Tabel 10** geeft vervolgens het verschil weer tussen deze tabellen.

**Tabel 9: Kosten met brexu-cel gecorrigeerd**

| kosten naar verdeling<br>SoC MET brexu-cel | jaar 1         | jaar 2         | jaar 3          |
|--|----------------|----------------|-----------------|
| rituximab                                  | € 138.690,19   | € 127.855,02   | € 117.019,85    |
| bendamustine                               | € 19.721,68    | € 18.180,92    | € 16.640,17     |
| cytarabine                                 | € 4.222,41     | € 3.892,53     | € 3.562,66      |
| Lenalidomide                               | € 79.517,67    | € 107.039,95   | € 119.522,37    |
| Bortezomib                                 | € 16.008,87    | € 14.758,17    | € 13.507,48     |
| anthracycline                              | € 1.044,55     | € 1.406,09     | € 1.570,06      |
| brexu-cel                                  | € 8.108.687,17 | € 9.460.135,03 | € 10.811.582,89 |
|  |                |                |                 |
| totaal                                     | € 8.367.893    | € 9.733.268    | € 11.083.405    |

**Tabel 10: De budgetimpact scenarioanalyse (verschil tabel 6 en 9)**

|                       | jaar1       | jaar2       | jaar3        |
|-----------------------|-------------|-------------|--------------|
| Kosten voor brexu-cel | € 380.708   | € 425.133   | € 447.147    |
| Kosten na brexu-cel   | € 8.367.893 | € 9.733.268 | € 11.083.405 |
| Vershil               | € 7.987.185 | € 9.308.135 | € 10.636.258 |



## 4 Conclusie

Toepassing van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcelymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer zal gepaard gaan met kosten die geraamd worden tussen de € 10,6 en €11,4 miljoen in het derde jaar.

Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie 33 patiënten behandeld zullen worden met brexu-cel. De kosten van een eenmalige toediening van brexu-cel bedraagt €360.000. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €391.115,67 (deze kosten zijn inclusief behandeling brexu-cel, conditioneringschemotherapie, overbruggingschemotherapie, behandeling bijwerkingen en mogelijke herbehandeling).

Er bestaat hier onzekerheid over het aantal patiënten met r/r MCL dat daadwerkelijk met brexu-cel behandeld wordt. Dit hangt af van de in- en exclusiecriteria geformuleerd door de IEC-werkgroep. In een scenarioanalyse is een correctie toegepast voor het feit dat niet alle patiënten op brexu-cel het volledige behandelalgoritme volgen, zoals geobserveerd in de ZUMA-2 studie. De kosten per patiënt per jaar van brexu-cel komen in dit scenario uit op €365.256 (deze kosten zijn inclusief behandeling brexu-cel of SoC, conditioneringschemotherapie, overbruggingschemotherapie, behandeling bijwerkingen en mogelijke herbehandeling). Daarnaast is het onzeker wat de marktpenetratie precies is. De invloed van de marktpenetratie op het kostenbeslag is niet onderzocht in deze budgetimpactanalyse.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 15-08-2022.*



## 5 Referenties

1. EMA. Summary of Product Characteristics Tecartus (autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells). 2020.
2. Leukemia en lymphoma society. Mantle cell lymphoma facts. 2014.
3. Stichting Hemato-oncologie voor volwassenen Nederland (HOVON). Richtlijn mantelcellymfoom. 2017.
4. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Mantelcellymfoom 2021 [Available from: <https://iknl.nl/kankersoorten/hemato-oncologie/nkr-cijfers/mcl>].
5. Dinmohamed A.G. Outcomes of MCL patients after ibrutinib - A population-based study. 2021.
6. Gilead. Notulen van een validatie met drie Nederlandse klinische experts van de Nederlandse behandelpraktijk anno 2021 van volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. 2022.
7. Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, Logan AC, Baer MR, Donnellan WB, et al. KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2021;138(1):11-22.
8. Petersohn S, Salles G, Wang M. Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. 2022.
9. Gilead. Notulen van een validatie met een Nederlandse klinische expert ten behoeve van de budgetimpact- en farmaco-economische analyse voor Tecartus voor behandeling volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer.; 2022.
10. Zorginstituut Nederland. Advies herbeoordeling sluisgeneesmiddel axicabtagene ciloleucel (Yescarta®). 2021.
11. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tisagenlecleucel (Kymriah®) bij de behandeling van r/r DLBCL. 2021.
12. Wang ML, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19, an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, in patients (Pts) with relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL): results of the phase 2 ZUMA-2 study. *Blood*. 2019;134:754.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report Tecartus. 2020.
14. NZa. Zorgproducten 2022 [Available from: [https://zorgproducten.nza.nl/ZoekZorgproduct.aspx?ctl00\\_MainContentPlaceHolder\\_ResultsGridChangePage=83](https://zorgproducten.nza.nl/ZoekZorgproduct.aspx?ctl00_MainContentPlaceHolder_ResultsGridChangePage=83)].
15. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, Kanters T, Tan SS. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg In opdracht van Zorginstituut Nederland Geactualiseerde versie. 2015.



Farmaco-economisch rapport brexucabtagene  
autoleucel (Tecartus®) bij de behandeling van  
volwassen patiënten met recidiverend of  
refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of  
meer lijnen systemische therapie, waaronder een  
BTK-remmer

onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 15 augustus 2022

Status Definitief

## Colofon

|                   |                                  |
|-------------------|----------------------------------|
| Zaaknummer        | 2021032228                       |
| Volgnummer        | 2022016007                       |
|                   | AWaal@zinl.nl                    |
| Auteur(s)         | mevr. L.M. Huis in 't Veld       |
| Afdeling          | Sector Zorg, afdeling Pakket     |
| Registratiehouder | Gilead Sciences Netherlands B.V. |



## Inhoud

### Colofon—1

### Samenvatting—5

|          |  |
|----------|--|
| <b>1</b> | <b>Inleiding—11</b>                                |
| 1.1      | Geregistreerde indicatie—11                        |
| 1.2      | Aandoening en verloop van de ziekte—11             |
| 1.3      | Epidemiologie—11                                   |
| 1.4      | Onderzoeksvraag—12                                 |
| <b>2</b> | <b>Methoden—13</b>                                 |
| 2.1      | Patiëntenpopulatie—13                              |
| 2.2      | Interventie—16                                     |
| 2.3      | Vergelijkende behandeling—17                       |
| 2.4      | Klinische uitkomsten—18                            |
| 2.5      | Tijdshorizon—20                                    |
| 2.6      | Analyse techniek—20                                |
| 2.7      | Economisch model—20                                |
| 2.7.1    | Modelstructuur en gezondheidstoestanden—20         |
| 2.7.2    | Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom—21      |
| 2.7.3    | Perspectief—21                                     |
| 2.7.4    | Discontering—21                                    |
| 2.8      | Inputgegevens—22                                   |
| 2.8.1    | Extrapolatie—22                                    |
| 2.8.2    | Utiliteiten—32                                     |
| 2.8.3    | Kosten—34  |
| 2.8.4    | Modelaannames—41                                   |
| 2.9      | Validatie—42                                       |
| 2.9.1    | Validatie van de input data—42                     |
| 2.9.2    | Technische validatie—42                            |
| 2.10     | Gevoeligheids- en scenarioanalyses—42              |
| 2.10.1   | Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)—42    |
| 2.10.2   | Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—42    |
| 2.10.3   | Scenarioanalyses—42                                |
| 2.10.4   | Value Of Information (VOI) analyse—43              |
| 2.11     | Literatuurstudie—44                                |
| <b>3</b> | <b>Resultaten farmaco-economische evaluatie—47</b> |
| 3.1      | Ziektebelasting—47                                 |
| 3.2      | Incrementele en totale effecten—47                 |
| 3.3      | Incrementele en totale kosten—47                   |
| 3.4      | Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—48       |
| 3.5      | Gevoeligheidsanalyses—48                           |
| 3.5.1    | Univariate gevoeligheidsanalyses—48                |
| 3.5.2    | Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—48    |
| 3.5.3    | Scenarioanalyses—49                                |
| 3.5.4    | Value Of Information (VOI) analyse—51              |
| <b>4</b> | <b>Discussie en Conclusies—53</b>                  |
| <b>5</b> | <b>Literatuur—55</b>                               |





## Samenvatting

De minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) is geïndiceerd voor volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

### **Economische Evaluatie**

De registratiehouder heeft een economische evaluatie uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een partitioned survival mixture cure model met een genezingsassumptie na 60 maanden. De studieresultaten gemeten over een periode van 26 maanden (mediane follow-up) zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 50 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

### **Vergelijkende behandeling**

In de economische evaluatie is brexucabtagene autoleucel vergeleken met best ondersteunende zorg (hierna: SoC).

### **Effecten**

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 6,92 QALY per patiënt door inzet van brexu-cel. Bij SoC is dit 1,94 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 4,98 QALYs per patiënt ten opzichte van SoC. Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 8,38 door inzet van brexu-cel, bij SoC zijn dit 2,38 levensjaren. De totale incrementale gezondheidswinst is 6,00 LYGs per patiënt ten opzichte van SoC. Het verschil in effecten wordt voornamelijk veroorzaakt doordat patiënten in de brexu-cel arm langer in leven blijven vergeleken met de SoC arm. Daarnaast bevinden meer patiënten zich in de PFS gezondheidstoestand, wat gepaard gaat met hogere utiliteiten.

### **Kosten**

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €549.381 voor brexu-cel en €44.220 voor SoC. De gemiddelde

incrementele kosten per patiënt bedragen €505.160. De extra kosten worden met name veroorzaakt door de kosten van het geneesmiddel brexu-cel en de bijhorende behandelingen.

### **Kosteneffectiviteit**

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van €84.140 per LYG en van €101.448 per QALY ten opzichte van SoC.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de utiliteit voor de progressievrije gezondheidstoestand. Daarnaast hebben de parameters utiliteiten voor progressievrije gezondheidstoestand (genezing) en progressie gezondheidstoestand ook relatief veel invloed op de hoogte van de ICER.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zijn niet geüpdatet voor de nieuwe distributie in de basecase door de registratiehouder. De ICER van 1.000 simulaties die de registratiehouder deed was €79.306 per QALY. Na de PSA opnieuw te runnen blijft de uitkomst rondom de referentiewaarde van €80.000 per QALY. Dit is een erg groot verschil vergeleken met de deterministische ICER van €101.448 per QALY. De PSA is daarom op dit moment niet bruikbaar.

### **Eindconclusie**

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is, en dat de uitkomsten van de analyse onvoldoende zijn voor besluitvorming.

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden hieronder genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen:

- Er is een redelijk verschil tussen het survival percentage van OS en PFS. De registratiehouder geeft aan dat dit klinisch aannemelijk is omdat patiënten met progressie nog steeds een langdurige respons kunnen hebben voor de algehele overleving. De beroepsgroep geeft aan dat het niet waarschijnlijk is dat patiënten met progressie na brexu-cel nog een lange overleving hebben. Dit is een inconsistentie tussen het model en de klinische praktijk in het voordeel van de brexu-cel arm.
- De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zijn niet geüpdatet voor de nieuwe distributie in de basecase door de registratiehouder. De ICER van 1.000 simulaties die de registratiehouder deed komen rond de €79.306 per QALY uit. Dit is een erg groot verschil met de deterministische ICER van €101.448 per QALY. Bij het opnieuw runnen van deze analyse blijft de uitkomst steeds rondom de referentiewaarde van €80.000 per QALY. De PSA is op dit moment niet bruikbaar.
- In het nieuwe dossier zijn de resultaten van de indirecte medische kosten niet toegevoegd aan de scenarioanalyses voor de nieuwe basecase. Dit is voor dit dossier wel zeer relevant gezien er een langere overleving geclaimd wordt door de registratiehouder.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- Bij het uitvoeren van een indirecte vergelijking op basis van niet gerandomiseerde studies, is er altijd sprake van onzekerheid door onbekende of niet gemeten factoren die mogelijk de uitkomst kunnen beïnvloeden maar niet zijn meegenomen in het model. Dit zorgt voor een grote onzekerheid, en is daarom inferieur aan een directe vergelijking.

Daarnaast is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Het Zorginstituut vindt het niet rechtvaardig om in de basecase uit te gaan van genezing, en dus een mixture cure model. Het Zorginstituut wil dat in de basecase uit wordt gegaan van een standaard PSM zonder genezingsassumptie. Dit dient aangepast te worden door de registratiehouder. Het mixture cure model met genezingsassumptie kan wel in een scenario toegevoegd worden om het effect hiervan op de ICER te laten zien. De keuze van de registratiehouder om uit te gaan van een mixture cure model wordt gedreven door de validatie van experts, aannemelijke cure fracties op basis van eerdere ervaring met een CAR-T in de DLBCL setting en het gebruik van eenzelfde soort model bij de herbeoordeling van axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta®) bij behandeling van DLBCL. Hierbij wil het Zorginstituut benadrukken dat de twee ziektes wel degelijk van elkaar verschillen zoals eerder benoemd, en het de vraag oproept of DLBCL wel generaliseerbaar is voor MCL. In de NICE beoordeling van brexucel in r/r MCL wordt aangegeven dat klinische experts een follow-up van 3 jaar nodig achten om te spreken van betrouwbaar bewijs voor genezing. Gezien er nu follow-up data van iets meer dan 2 jaar (26 maanden) beschikbaar is, brengt dit veel onzekerheid met zich mee. Voor de beoordeling van axi-cel was er iets meer dan 3 jaar follow-up data beschikbaar. Tevens wordt in het farmacotherapeutische dossier niet uitgegaan van een curatie. De registratiehouder geeft aan het op dit punt niet eens te zijn met het Zorginstituut. Er wordt aangegeven dat er recent een data update van ZUMA-2 is gepubliceerd met een mediane follow up van 35,6 maanden (bijna 3 jaar). Echter is deze data niet meegenomen in het kosteneffectiviteitsmodel. Op dit moment wordt de hele kosteneffectiviteitsanalyse dus uitgevoerd op basis van de data van 26 maanden. De registratiehouder heeft de data alleen beschrijvend toegevoegd aan het dossier, de figuren, tabellen en model zijn niet geüpdatet met deze nieuwe data. Juiste implementatie van de nieuwe data in het model en het dossier is noodzakelijk voor de beoordeling. Het Zorginstituut blijft derhalve bij het standpunt dat er met deze data (mediane FU 26 maanden) waarop het kosteneffectiviteitsmodel is gebaseerd, geen curatie geclaimd kan worden. Het is dan ook niet duidelijk voor het Zorginstituut waarom deze data niet zijn meegenomen in het model.
- De OS data van de ZUMA-2 studie is nog immatuur en wordt met deze follow-up van 26 maanden nog niet bereikt. In de nieuwe data cutoff is de OS wel bereikt (mediaan 47,4 maanden), echter zijn deze data zoals eerder genoemd niet toegevoegd aan de analyse. Daarnaast is de PFS niet verzameld in de SCHOLAR-2 studie, deze wordt geschat op basis van een HR. Dit brengt onzekerheid met zich mee aangezien data worden geëxtrapoleerd naar een tijdshorizon van 50 jaar.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 15-08-2022.*



## Afkortingen

|         |   |
|---------|---|
| AIC     | Akaike Information Criterion  |
| AlloSCT | Allogene stamceltransplantatie  |
| ASCT    | Autologe stamceltransplantatie  |
| BIC     | Bayesian Information Criterion  |
| CEAC    | Cost-effectiveness acceptability curve                                      |
| ECOG    | Eastern Cooperative Oncology Group  |
| EVPI    | Expected value of perfect information                                       |
| ICER    | Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio |
| ITT     | Intended-to-treat   |
| LYG     | Life-year gained/gewonnen levensjaar  |
| OS      | Overall survival (algehele overleving)                                      |
| PFS     | Progression Free Survival (Progressie-vrije overleving)                     |
| PSA     | Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse    |
| QALY    | Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar |
| VOI     | Value of information  |
| WAR     | Wetenschappelijke Adviesraad  |
| ZIN     | Zorginstituut Nederland   |



# 1 Inleiding

Op verzoek van de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de pakketbeoordeling specialistische geneesmiddelen.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) voor de indicatie volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

## 1.1 Geregistreerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor brexucabtagene autoleucel (hierna brexu-cel). De geregistreerde indicatie luidt als volgt: Brexu-cel is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Bruton's tyrosine kinase (BTK) remmer [1].

## 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Mantelcellymfoom (MCL) is een subtype van non-hodgkinlymfoom. Het betreft een maligne transformatie van B lymfocyten in de buitenste rand van het lymfeklierfollikel, de mantel zone genoemd. MCL kent over het algemeen een snel progressief verloop, met slechts een tijdelijke respons op chemotherapie en een hoge kans op recidieven resulterend in een slechte lange termijn prognose [2].

## 1.3 Epidemiologie

Uit cijfers van het integraal kankercentrum Nederland (IKNL) blijkt dat er gemiddeld 210 MCL diagnoses per jaar zijn. Belangrijk om hierbij te noemen is dat de data MCL algemeen betreft, er is hier niet specifiek gekeken naar volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie waaronder een BTK-remmer [3]. Daarnaast blijkt uit een andere rapportage van IKNL (uitgevoerd op verzoek van de registratiehouder) dat in de periode van 2015-2018 er 134 patiënten met MCL met ibrutinib behandeld werden. Hiervan ontvingen 33 patiënten na falen op ibrutinib een volgende behandeling [4]. Wanneer het aantal patiënten die in aanmerking komen voor brexu-cel wordt gevalideerd door drie Nederlandse klinische experts van de HOVON. Wordt ingeschat dat maximaal 37 patiënten per jaar in aanmerking komen voor een behandeling met brexu-cel [5].

#### 1.4

##### **Onderzoeksvraag**

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van brexu-cel in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in brexu-cel in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van brexu-cel ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.



## 2 Methoden

### 2.1 Patiëntenpopulatie

In dit rapport staat de volgende patiëntengroep centraal: volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (r/r MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer.

#### ZUMA-2 studie (brexu-cel)

De ZUMA-2 studie wordt als uitgangspunt genomen voor het opstellen van het model. Dit betreft een lopende (niet meer inkluderende), multicenter, niet vergelijkende, open label fase 2 studie van brexu-cel. Van het totale aantal deelnemers aan de studie werd 3% gerekruteerd in Nederland, het overgrote deel van de patiënten werd gerekruteerd in de Verenigde Staten (91%) [6].

De studie bestond uit twee dosis cohorten: cohort 1 (N=74) met een dosering van  $2 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-T cellen per kg en cohort 2 (N=17) met een dosering van  $0,5 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-T cellen per kg. De geregistreerde dosis van brexu-cel is gelijk aan cohort 1, om deze reden is deze data gebruikt in de basecase van het model (26 maanden data; cutoff date 31-12-2020). Om een vergelijking te maken tussen de patiënten afkomstig uit de ZUMA-2 studie en de Nederlandse patiënten populatie heeft de registratiehouder IKNL data aan de tabel toegevoegd (zie **Tabel 1**). In het model wordt de ITT populatie (N=74) als uitgangspunt genomen, deze patiënten hebben niet allemaal brexu-cel daadwerkelijk ontvangen. In een scenarioanalyse wordt de impact van de veiligheid (safety) populatie (N=68) in plaats van de ITT populatie onderzocht. Dit zijn patiënten die na aferese ook daadwerkelijk brexu-cel toegediend hebben gekregen.

**Tabel 1: Vergelijking tussen baseline karakteristieken in studie/gemodelleerde populatie (ZUMA-2) en Nederlandse patiënten populatie (IKNL).**

| Parameters                      | Trial population (ZUMA-2 intention-to-treat population) N=74 | Modelled population (ZUMA-2 intention-to-treat population) N=74 | Dutch population in IKNL database in 2015-2018 N=33 |
|---------------------------------|--|---|---|
| Male (%)                        | 84%  | 84%   | 67%   |
| Mean age (years)                | 63,7   | 63,7  | Niet gerapporteerd                                  |
| Median age (years)              | 65   | 65  | 73  |
| Mean bodyweight (kg)            | 81,8   | 81,8  | Niet gerapporteerd                                  |
| Mean body surface area (m2)     | 1,98   | 1,98  | Niet gerapporteerd                                  |
| ECOG performance score of 0 (%) | 63,5%  | 63,5%   | 24%   |
| Disease stage IV (%)            | 86,5%  | 86,5%   | 42%   |
| Received autologous SCT (%)     | 42%  | 42%   | 30%   |
| Number of prior therapies       | 3,3  | 3,3   | 2   |

Uit de vergelijking valt op te maken dat de patiëntenpopulatie in de ZUMA-2 studie verschilt van de Nederlandse patiëntenpopulatie zoals gezien in de IKNL database. In de ZUMA-2 studie zijn de patiënten jonger (mediaan 65 vs. 73 jaar), voornamelijk mannen (84% vs. 67%), vaker een ECOG score van 0 (gelijk aan asymptomatisch) (63,5% vs. 24%), vaker stadium IV ziekte (86,4% vs. 42%),

vaker autologe stamceltherapie (SCT) ontvangen (42% vs. 30%) en hebben tot slot meer eerdere behandelingen ontvangen (3,3 vs. 2). Het Zorginstituut wil dat er aanvullend een scenarioanalyse wordt toegevoegd waarin de leeftijd van de patiënt op 73 jaar wordt gezet. In reactie hierop heeft de registratiehouder een standpunt bij de HOVON IEC werkgroep aangevraagd. Zij onderschrijven dat de verwachting is dat de populatie van patiënten die brexu-cel zullen ontvangen redelijk vergelijkbaar zal zijn aan de populatie in de ZUMA-2 studie, op basis van de volgende kenmerken: gemiddelde leeftijd 64 jaar, ECOG 0,1,2 (indien gerelateerd aan ziekte), stadium III/IV (81,6%), 3 eerdere behandelingen (mediaan) en tenminste 2 eerdere behandelingen (waaronder ibrutinib), waarvan de helft reeds eerder een autologe stamceltransplantatie heeft ondergaan (41,9%). Om deze reden heeft de registratiehouder geen scenarioanalyse uitgevoerd waarin de gemiddelde leeftijd van de patiënten op 73 jaar is gezet. Om deze reden kan het Zorginstituut zich vinden in de redenering en komt dit verzoek te vervallen.

Over het algemeen zijn de patiënten in de ZUMA-2 studie dus jonger en hebben een betere ECOG score, mogelijk omdat alleen fitte patiënten in aanmerking komen voor een behandeling met brexu-cel (en dus inclusie in ZUMA-2). De IKNL analyse includeert ook patiënten die niet in aanmerking zouden komen voor een behandeling met brexu-cel. In de Nederlandse klinische praktijk worden patiënten geselecteerd op basis van inclusie criteria opgesteld door de immuun effector cell (IEC) werkgroep. Deze criteria bepalen of een patiënt in aanmerking komt voor een behandeling met een CAR-T. De inclusie criteria voor een CAR-T voor r/r MCL patiënten zijn op dit moment nog niet beschikbaar. De registratiehouder geeft aan dat bij de beoordeling van een andere CAR-T (axi-cel, Yescarta®) dezelfde verschillen werden aangetoond tussen de ZUMA-1 studie en Nederlandse IKNL data. Bij een vergelijking tussen de ZUMA-1 patiënten en beschikbare IEC inclusie criteria voor deze patiënten (r/r DLBCL of PMBCL) viel echter te zien dat deze nagenoeg gelijk zijn. De registratiehouder neemt derhalve aan dat dit ook het geval gaat zijn voor de r/r MCL patiënten in deze beoordeling. Het Zorginstituut is benieuwd of de registratiehouder kan valideren of deze IEC inclusiecriteria overeenkomen met de studiepopulatie gezien in ZUMA-2. En dat deze situatie dus vergelijkbaar is met het axi-cel (Yescarta) dossier zoals wordt gesteld. Dit wil het Zorginstituut toegevoegd zien aan het dossier. In hetzelfde standpunt als hierboven benoemd, wordt aangegeven dat de IEC werkgroep patiënten in de behandelpraktijk zal selecteren op basis van vooraf gestelde in- en exclusiecriteria voor behandeling met brexu-cel op basis van algehele lichamelijke conditie, zoals nu ook het geval is voor behandeling van patiënten met DLBCL met axi-cel.

#### SCHOLAR-2 studie (standaardbehandeling)

Aangezien de ZUMA-2 studie geen vergelijkende arm bevat, heeft de registratiehouder de studiepopulatie voor de vergelijkende behandeling gebaseerd op de Europese chart-review studie: SCHOLAR-2. De SCHOLAR-2 studie is een retrospectieve, observationele, multicenter studie waarin de overall survival van behandeling van vergelijkbare patiëntenpopulatie met r/r MCL na eerdere behandeling met een BTK-remmer werd bestudeerd. De studie verzamelde real-world data uit diverse behandelcentra in Europa waaronder Frankrijk, het Verenigd Koninkrijk, Duitsland en Zweden [7].

In totaal zijn er 288 patiënten geïncludeerd in de SCHOLAR-2 studie. Uiteindelijk bleven er 59 patiënten over die in het geanalyseerde cohort werden meegenomen. Dit zijn patiënten met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar, een ECOG score tussen 0-1, 3 eerdere behandelingslijnen (mediaan). Daarnaast werden alleen patiënten geïncludeerd die niet later dan 30-06-2019 een post-BTK remmer behandeling zijn gestart om een minimale follow-up van 12 maanden te garanderen.

### Propensity score-matched analysis

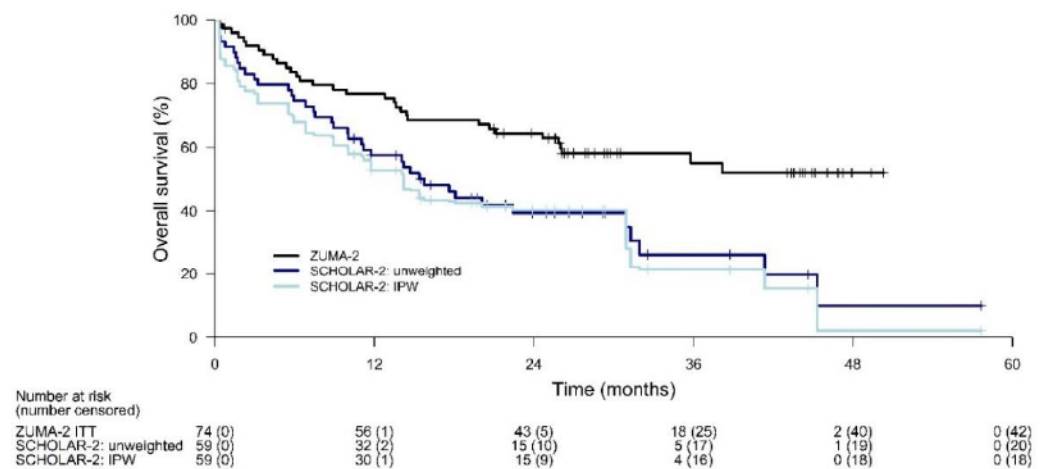
Een propensity score-matched analyse (PSMA) is uitgevoerd om de verschillen in patiënten karakteristieken tussen de ZUMA-2 en SCHOLAR-2 studie te verminderen. Met deze methode wordt randomisatie nagebootst, zodat het gevonden behandelingseffect toe te schrijven is aan de behandeling en niet (deels) verklaard kan worden door bepaalde patiënten karakteristieken. Op basis van een aantal variabelen in de data, werd er voor de patiënten uit de ZUMA-2 studie een propensity score geschat door middel van een logistisch model. Deze waarde staat voor de kans dat een patiënt uit het externe cohort, de SCHOLAR-2 studie, zou worden geïncludeerd in de ZUMA-2 studie. De patiënten uit de SCHOLAR-2 studie werden vervolgens gematched aan de ZUMA-2 (ITT) populatie op basis van onder andere de volgende variabelen: geslacht, leeftijd, aantal eerdere behandelingen, autologe SCT, eerdere BTK-remmer duur hiervan en respons op BRK en stadium IV r/r MCL. In Tabel 2 worden de patiënten karakteristieken van de patiënten geïncludeerd in de SCHOLAR-2 studie en ZUMA-2 studie weergegeven.

**Tabel 2: Patiënten karakteristieken ZUMA-2 en Europese chart-review studie**

|   |                                  | <b>Europese chart-review<br/>N=59</b>          | <b>ZUMA-2, ITT<br/>N=74</b>   |
|---|----------------------------------|--|-------------------------------|
| Index datum (start van OS meting)   |                                  | Bij start van eerste behandeling na BTK-remmer | Op het moment van leukafereze |
| <b>Vier karakteristieken waarvoor gecontroleerd wordt in het propensity score model</b> |                                  |  |                               |
| Eerdere autoSCT   | <b>n (%)</b>                     | 21 (35,6)                                      | 31 (41,9)                     |
| Aantal eerdere behandelingen  | <b>1, n (%)</b>                  | 3 (5,1)  | 1 (1,4)                       |
|   | <b>2, n (%)</b>                  | 21 (35,6)                                      | 13 (17,6)                     |
|   | <b>3, n (%)</b>                  | 19 (32,2)                                      | 34 (45,9)                     |
|   | <b>4, n (%)</b>                  | 6 (10,2)                                       | 15 (20,3)                     |
|   | <b>5, n (%)</b>                  | 9 (15,3)                                       | 11 (14,9)                     |
|   | <b>6, n (%)</b>                  | 1 (1,7)  | 0 (0,0)                       |
| Duur van eerdere behandeling met BTK-remmer   | <b>Gemiddelde (SD), maanden.</b> | 11,9 (12,2)                                    | 11,1 (11,0)                   |
| Respons op eerdere behandeling met BTK-remmer   | <b>ORR, n (%)</b>                | 23/57 (40,4)                                   | 28 (37,8)                     |
| Additionele karakteristieken meegenomen in het propensity score model                   |                                  |  |                               |
| Leeftijd  | <b>Gemiddelde (SD), jaren</b>    | 64,3 (10,1)                                    | 63,7 (7,95)                   |
| Sexe  | <b>Man, n (%)</b>                | 43 (72,9)                                      | 62 (83,8)                     |
| Ziekte stadium  | <b>I, n (%)</b>                  | 5/49 (10,2)                                    | 0 (0,0)                       |
|   | <b>II, n (%)</b>                 | 4/49 (8,2)                                     | 2 (2,7)                       |
|   | <b>III, n (%)</b>                | 9/49 (18,4)                                    | 8 (10,8)                      |
|   | <b>IV, n (%)</b>                 | 31/49 (63,3)                                   | 64 (86,5)                     |
| ECOG performance score  | <b>0, n (%)</b>                  | 27 (45,8)                                      | 47 (63,5)                     |
|   | <b>1, n (%)</b>                  | 32 (54,2)                                      | 27 (36,5)                     |
| Betrokkenheid milt  | <b>n (%)</b>                     | 16/42 (38,1)                                   | 26 (35,1)                     |
| Extranodale ziekte  | <b>n (%)</b>                     | 11/42 (26,2)                                   | 43 (58,1)                     |
| Beenmerg betrokkenheid  | <b>Positief, n (%)</b>           | 20/42 (47,6)                                   | 42/73 (57,5)                  |
| Overige karakteristieken niet meegenomen in het propensity score model                  |                                  |  |                               |
| Type eerdere BTK-remmer   | <b>Een BTK-remmer, n (%)</b>     | 59 (100)                                       | 74 (100)                      |
|   | <b>Ibrutinib, n (%)</b>          | 56 (94,9)                                      | 62 (83,8)                     |
| Aanwezigheid B  | <b>n (%)</b>                     | 6/42 (14,3)                                    | 6 (8,1)                       |

|              |              |             |           |
|--------------|--------------|-------------|-----------|
| symptomen    |              |             |           |
| Bulky ziekte | <b>n (%)</b> | 5/42 (11,9) | 10 (13,5) |

Na het uitvoeren van de PSMA daalt de effectieve sample size naar 40,1 en dit resulteert in een kleine verandering van de OS curve. Dit komt omdat de inverse probability weighting (hierna: 'IPW') OS curve van SCHOLAR-2 iets naar beneden is verplaatst in de eerste 20 maanden en de periode na 32 maanden. In de periode van maand 20 tot en met 32 vallen de 'unweighted' en 'IPW' curve gelijk. Dit is inzichtelijk gemaakt in **Figuur 1**. De registratiehouder geeft aan dat dit impliceert dat de uitkomsten van de 'IPW' SCHOLAR-2 populatie ongeveer gelijk of zelfs inferieur is aan de 'unweighted' populatie. Dit is ook terug te zien in de HR van SCHOLAR-2 en ZUMA-2 'unweighted' is 0,39 en op basis 'IPW' 0,35.



**Figuur 1: KM curve ZUMA-ITT en SCHOLAR-2 (OS en number at risk)**

De registratiehouder neemt, uit conservatief oogpunt, de 'unweighted' SCHOLAR-2 data mee in de basecase analyse. De resultaten op basis van de 'IPW' data wordt getoetst in een scenarioanalyse (SCHOLAR-2 matched dataset Weibull).

Belangrijk om aan te geven is dat bij het uitvoeren van een indirecte vergelijking op basis van niet gerandomiseerde studies, er altijd sprake is van onzekerheid. Dit kan komen door onbekende of niet gemeten factoren die mogelijk de uitkomsten kunnen beïnvloeden maar niet zijn meegenomen in het model. Dit zorgt voor een grote onzekerheid, en is daarom inferieur aan een directe vergelijking. Dit is voor het Zorginstituut een belangrijke kanttekening aan het uitvoeren van een indirecte vergelijking.

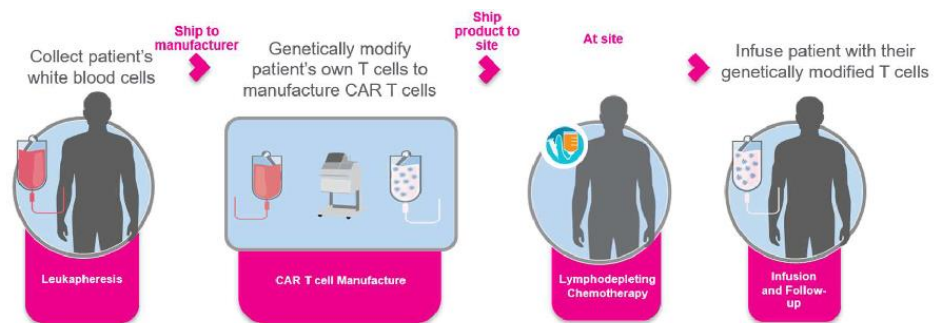
## 2.2

### Interventie

Brexu-cel is een brexucabtagene autoleucel CAR T-cel therapie. Brexu-cel wordt geproduceerd van autologe T cellen van de patiënt die zijn gemodificeerd zodat ze een Chimere antigeen receptor (CAR) gericht op het op de tumor aanwezige doelwitwit tot expressie brengen. Deze CAR-T cellen identificeren vervolgens de patiënt zijn eigen doelwitkankercellen (abnormale B cellen) die CD19 tot expressie brengen en deze elimineren [2].

Het behandelingschema van brexu-cel is weergegeven in **Figuur 2**. Allereerst wordt door middel van leukafereze de eigen T cellen van de patiënt onttrokken. Vervolgens worden de eigen T cellen gemodificeerd om er CAR-T cellen van te maken. Voor het terugplaatsen van de CAR-T cellen, wordt de patiënt behandeld

met een conditionerende lymfodepletie chemotherapie (cyclofosfamide en fludarabine) en een overbruggingschemotherapie (rituximab, bendamustine en cytarabine). Het Zorginstituut merkt op dat in de EPAR en de ZUMA-2 studie wordt aangegeven dat de overbruggingstherapie bestaat uit dexamethason, ibrutinib en acalabrutinib [8]. Dit wordt ook op deze manier besproken in het farmacotherapeutische rapport van brexu-cel. Het Zorginstituut wil een toelichting ontvangen van de registratiehouder over de discrepantie tussen het FE en de overige rapporten: FT, ZUMA-2 studie en de EPAR. De registratiehouder heeft in een scenarioanalyse de overbruggingstherapie zoals gezien in de EPAR en ZUMA-2 studie getoetst. De beroepsgroep geeft echter aan dat voor deze groep patiënten eerder de overbruggingsbehandeling wordt verwacht zoals gezien in het farmaco-economische rapport. Om deze reden vervalt dit discussiepunt. Brexu-cel wordt vervolgens (eenmalig) intraveneus toegediend. Een dosis brexu-cel bevat  $2 \times 10^6$  CAR-positieve levensvatbare T cellen per kg lichaamsgewicht tot maximaal  $2 \times 10^8$  CAR-positieve levensvatbare T cellen voor patiënten van 100 kg of meer [1].



**Figuur 2: Behandelingschema brexu-cel**

### 2.3

#### Vergelijkende behandeling

Brexu-cel is geïndiceerd voor patiënten die eerder een BTK-remmer hebben ontvangen. Voor deze specifieke groep patiënten wordt er geen specifiek behandeladvies gegeven in richtlijnen. In de praktijk zal de arts voor de individuele patiënt een keuze maken uit de nog beschikbare opties.

Gezien het feit dat ZUMA-2 een single arm studie is, zonder vergelijkende arm, is hier ook geen data over beschikbaar. Om deze reden wordt een indirecte vergelijking gemaakt met de SCHOLAR-2 studie. In het model worden de volgende vergelijkende behandelingen meegenomen en wordt dit als standaardzorg (standard of care/SoC) gezien (**Tabel 3**). Deze behandelingen en de verdeling van patiënten over deze behandelingen zijn afkomstig uit een literatuur-gebaseerde meta-analyse.

Voor het Zorginstituut was het niet duidelijk wat precies met de term "literatuur-gebaseerde meta-analyse" werd bedoeld. De registratiehouder legt uit dat ten tijde van de ontwikkeling van het dossier de data van de SCHOLAR-2 over de behandelingsamenstelling van de SoC nog niet beschikbaar waren. Derhalve is er gekozen om een systematische literatuurstudie uit te voeren voor de behandelingsamenstelling van de SoC, dit is gebruikt in het artikel van Petersohn et al. (2022). Hierin werd de kosteneffectiviteit van brexu-cel versus SoC onderzocht in patiënten met r/r MCL in het Verenigd Koninkrijk. Toen de data van SCHOLAR-2 beschikbaar kwam concludeerde Petersohn et al. (2022) dat de behandelingsamenstelling van SoC overeenkwam tussen de SCHOLAR-2 en de systematische literatuurstudie. De registratiehouder geeft aan dat in het model de behandelingsamenstelling uit de systematische literatuurstudie werd gevolgd op basis van de aanpak van Petersohn et al (2022). Vervolgens hebben klinische experts van

de HOVON de behandelingsamenstelling aangepast naar de Nederlandse klinische situatie [5, 7].

**Tabel 3: SoC behandelingen**

| Drug                        | % patiënten | Dosis                 | Toediening | schema                  | omschrijving   |
|-----------------------------|-------------|-----------------------|------------|-------------------------|--|
| Rituximab                   | 95          | 375 mg/m <sup>2</sup> | IV         | Q4W 6 cycli             | 1 dosis elke 4-week cyclus tot progressie of maximaal 6 cycli      |
| Bendamustine                | 35          | 70 mg/m <sup>2</sup>  | IV         | Q4W 2 dagen 6 cycli     | 2 dosis elke 4-week cyclus tot progressie of maximaal 6 cycli      |
| Cytarabine                  | 32,5        | 800 mg/m <sup>2</sup> | IV         | Q4W 3 dagen 6 cycli     | 3 dosis elke 4-week cyclus tot progressie of maximaal 6 cycli      |
| Lenalidomide                | 15,9        | 25 mg                 | Oraal      | 21 dagen (7 dagen niet) | Dagelijkse dosering voor 3 weken elke 4-week cyclus tot progressie |
| Bortezomib                  | 6,4         | 1,3 mg/m <sup>2</sup> | IV         | Q3W 4 dagen 9 cycli     | 4 dosis elke 3-week cyclus voor 9 cycli of tot progressie          |
| Doxorubicin (anthracycline) | 3,2         | 60 mg/m <sup>2</sup>  | IV         | Q3W                     | 1 dosis elke 3-week cyclus tot progressie                          |

\*Percentage patiënten telt op tot >100% omdat patiënten meerdere behandelingen kunnen ondergaan na het falen op een BTK remmer.

Op dit moment komen de SoC behandelingen en de verdeling hiervan over de patiënten niet precies overeen tussen het farmacotherapeutische- en farmaco-economische rapport. Dit komt omdat de SoC behandelingen in dit rapport zijn gecorrigeerd naar de Nederlandse patiënten populatie. Zo wordt door de klinische experts aangegeven de MCL patiënten niet te behandelen met venetoclax. Daarnaast komt de verdeling van patiënten ook niet overeen tussen de Nederlandse klinische praktijk en de samenstelling zoals gezien in Petersohn et al (2022). De SoC behandelingen zijn toegespitst op de Nederlandse klinische praktijk. Hierdoor wordt geprobeerd om een schatting te maken van de kosteneffectiviteit die zo betrouwbaar en realistisch mogelijk is. De beroepsgroep geeft aan dat de tabel 3 de behandeling in de Nederlandse klinische praktijk weergeeft. Tabel 3 van het farmacotherapeutische rapport vat de SCHOLAR-2 data samen, hierin wordt venetoclax meegenomen wat in Nederland niet wordt gegeven.

## 2.4 Klinische uitkomsten

De primaire uitkomstmaat in de ZUMA-2 studie was de response (ORR): compleet of partieel volgens de internationale werkgroep Malignant Lymphoma [9]. Belangrijke secundaire uitkomstmaten waren: algehele overleving (OS), progressievrije overleving (PFS) en de responsduur. De uitkomsten van de ZUMA-2 studie (ITT) zijn afkomstig uit de data cut van 31-12-2020 met een mediane follow up duur van 26 maanden.

De registratiehouder geeft aan dat er recent een update van de ZUMA-2 studie is verschenen met een follow up duur van 35,6 maanden. Echter heeft de registratiehouder deze data niet verwerkt in het model. De gehele analyse is dus nog steeds gebaseerd op de data met een follow up duur van 26 maanden [10].

**Tabel 4** geeft een samenvatting van de relevante uitkomstmaten die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit.

**Tabel 4: Effectiviteit van brexu-cel en SoC**

| <b>ZUMA-2 studie</b>                       | brexucabtagene autoleucel ITT ( <i>alle patiënten die leukaferese ondergingen</i> ) N = 74 [95% BI] | <i>Update ZUMA-2 (niet gebruikt in de analyse door registratiehouder)</i> |
|--|---|---|
| ORR n (%) [95 BI]                          | 62 (84%) [73,4 – 91,3]  | 62 (84%) [73,4 – 91,3]  |
| CR   | 46 (62%) [50,1 – 73,2]  | 46 (62%) [50,1 – 73,2]  |
| PR   | 16 (22%) [12,9 – 32,7]  | 16 (22%) [12,9 – 32,7]  |
| PFS mediaan maanden                        | 19,1 [9,9 – 38,2]   | 24,0  |
| OS mediaan maanden                         | NB [25,9 – NB]  | 47,4  |
| Mediane follow up maanden                  | 26,0  | 35,6  |
| <b>SCHOLAR-2 studie</b>                    | <i>r/r MCL behandeling na falen op BTK-remmer</i> N = 59 [95% BI]                                   | <i>Referentie</i>   |
| OS mediaan maanden                         | 15,7 [10,0 – 39,0]  |   |
| PFS  | Niet verzameld – in het model op basis HR van 0,727   | Literature –based survival curves   |
| Indirecte vergelijking ZUMA-2 en SCHOLAR-2 | Basecase op basis unweighted OS curve SCHOLAR-2 studie  |   |

Afkortingen: BI – betrouwbaarheidsinterval, CR – complete respons, NB – niet bereikt, ORR – overall response rate, OS – algehele overleving, PFS – progressievrije overleving, PR – partiele respons.

**Discussie:**

- Bij het uitvoeren van een indirecte vergelijking op basis van niet gerandomiseerde studies, is er altijd sprake van onzekerheid door onbekende of niet gemeten factoren die mogelijk de uitkomst kunnen beïnvloeden maar niet zijn meegenomen in het model. Dit zorgt voor een grote onzekerheid, en is daarom inferieur aan een directe vergelijking.
- De OS data van de ZUMA-2 studie is nog immatuur en de mediane OS wordt met deze follow-up van 26 maanden nog niet bereikt. In de nieuwe data cutoff is de OS wel bereikt (mediaan 47,4 maanden), echter zijn deze data zoals eerder genoemd niet toegevoegd aan de analyse en het model. Daarnaast is de PFS niet verzameld in de SCHOLAR-2 studie, deze wordt geschat op basis van een HR. Dit brengt onzekerheid met zich mee.

**Conclusie:** Het Zorginstituut heeft nog twee openstaande discussiepunten voor de registratiehouder.

## 2.5 Tijdschhorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De registratiehouder is uitgegaan van een levenslange tijdshorizon. In basecase wordt gewerkt met een tijdshorizon van 50 jaar, wat met een gemiddelde leeftijd van 63,7 jaar beschouwd kan worden als levenslang. De registratiehouder heeft geen scenarioanalyses uitgevoerd waarbij de tijdshorizon wordt gevarieerd.

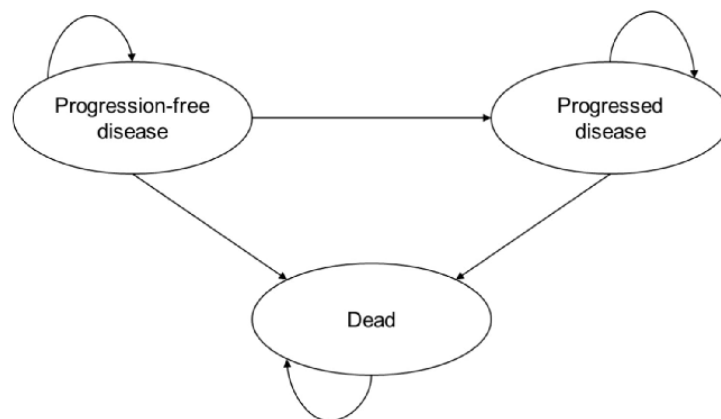
## 2.6 Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een KUA om de kosteneffectiviteit van behandeling met brexu-cel aan te kunnen tonen.

## 2.7 Economisch model

### 2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden

In **Figuur 3** is de modelstructuur weergegeven. Dit betreft een partitioned survival mixture curve model met drie gezondheidstoestanden: progressie vrije ziekte (PFD), progressieve ziekte (PD) en overleden (D). De registratiehouder neemt aan dat als patiënten zich na 60 maanden (5 jaar) nog in de PFD gezondheidstoestand bevinden, zij zijn genezen. Middels scenario analyses wordt het tijdstip waarop patiënten in de PFD gezondheidstoestand zijn genezen gevarieerd: 24, 120 en 600 maanden.



**Figuur 3: Modelstructuur van het partitioned survival model voor brexu-cel bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer.**

Het Zorginstituut heeft twijfels bij het gebruik van dit type model met een genezingsassumptie. Op dit moment zijn er gegevens uit de ZUMA-2 studie van 26 maanden. Deze gegevens van net iets meer dan 2 jaar worden vervolgens geëxtrapoleerd tot een periode van 50 jaar. Dit brengt veel onzekerheid met zich mee, mede omdat de mediane OS nog niet bereikt is. Het Zorginstituut vraagt zich af of op basis van deze data (mediane follow up 26 maanden) op dit moment een genezingsassumptie met een genezingspunt op 60 maanden (5 jaar) realistisch is. Tevens wordt door NICE aangegeven dat klinische experts een follow-up van 3 jaar nodig achten om te spreken van betrouwbaar bewijs voor genezing [11]. Het Zorginstituut is van mening dat er op dit moment in de basecase uit moet worden gegaan van een standaard partitioned survival model zonder genezingsassumptie.



Dit wil het Zorginstituut aangepast zien, vervolgens is er de mogelijkheid om de genezingsassumptie te onderzoeken in een scenarioanalyse. De registratiehouder geeft aan het op dit punt niet eens te zijn met het Zorginstituut. Er wordt aangegeven dat er recent een data update van ZUMA-2 is gepubliceerd met een mediane follow up van 35,6 maanden (bijna 3 jaar) [10]. Echter is deze data niet meegenomen in het kosteneffectiviteitsmodel. Op dit moment wordt de hele kosteneffectiviteitsanalyse dus uitgevoerd op basis van de data van 26 maanden. De registratiehouder heeft de data alleen beschrijvend toegevoegd aan het dossier, de figuren, tabellen en model zijn niet geüpdatet met deze nieuwe data. Juiste implementatie van de nieuwe data in het model en het dossier is noodzakelijk voor de beoordeling. Het Zorginstituut blijft derhalve bij het standpunt dat er met deze data (mediane FU 26 maanden) waarop het kosteneffectiviteitsmodel is gebaseerd, geen curatie geclaimd kan worden. Het is dan ook niet duidelijk voor het Zorginstituut waarom deze data niet zijn meegenomen in het model.

2.7.2 *Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom*

In het model wordt een cyclusduur van 1 maand (30,44 dagen) aangehouden. Gezien het type model dat wordt gehanteerd wordt er geen cohortgrootte gespecificeerd. Alle patiënten starten in de progressievrije gezondheidstoestand.

2.7.3 *Perspectief*

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

2.7.4 *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

Discussie analyse techniek: Het Zorginstituut is van mening dat er op dit moment in de basecase uit moet worden gegaan van een standaard partitioned survival model zonder genezingsassumptie. Dit wil het Zorginstituut aangepast zien, vervolgens is er de mogelijkheid om de genezingsassumptie te onderzoeken in een scenarioanalyse. Het Zorginstituut vindt dat met deze data (mediane follow up van 26 maanden) niet uit kan worden gegaan van een genezingsassumptie (genezingspunt in basecase op 60 maanden). Tevens wordt door NICE aangegeven dat klinische experts een follow-up van 3 jaar nodig achten om te spreken van betrouwbaar bewijs voor genezing [11]. De registratiehouder geeft aan het op dit punt niet eens te zijn met het Zorginstituut. Er wordt aangegeven dat er recent een data update van ZUMA-2 is gepubliceerd met een mediane follow up van 35,6 maanden (bijna 3 jaar) [10]. De registratiehouder heeft de data alleen beschrijvend toegevoegd aan het dossier, de figuren, tabellen en model zijn niet geüpdatet met deze nieuwe data. Juiste implementatie van de nieuwe data in het model en het dossier is noodzakelijk voor de beoordeling.

Conclusie: Het Zorginstituut heeft nog een belangrijk discussiepunt voor de registratiehouder wat betreft de analyse techniek. In de basecase moet worden uitgegaan van een standaard PSM zonder genezingsassumptie. De registratiehouder is het op dit punt niet eens met het Zorginstituut. Zie bovenstaande uitleg van de situatie. Het Zorginstituut blijft derhalve bij het standpunt dat er met dit model gebaseerd op de follow-up data van 26 maanden geen curatie geclaimd kan worden. Het is dan ook niet duidelijk voor het Zorginstituut waarom deze data niet zijn meegenomen in het model.

## 2.8 Inputgegevens

### 2.8.1 Extrapolatie

Het partitioned survival model is niet gebaseerd op transitiekansen. De proporties patiënten in iedere gezondheidstoestand per cyclus wordt bepaald op basis van extrapolaties van de OS en PFS. De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode van 26 maanden (mediane follow-up). Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van brexu-cel en SoC.

#### Extrapolatie ZUMA-2 data (ITT populatie)

De registratiehouder heeft de extrapolatie in eerste instantie op basis van 3 modellen uitgevoerd: mixture-cure model (basecase), standaard parametrisch model (scenario) en mixture model (niet bruikbaar)<sup>1</sup>.

#### Mixture-cure model (MCM)

De registratiehouder geeft aan dat de behandeling met brexu-cel een curatieve intentie heeft. In de basecase gaat de registratiehouder derhalve uit van een MCM. In een MCM volgen de genezen patiënten een mortaliteit aangepast naar leeftijd en geslacht zoals gezien in de algemene populatie. Terwijl de niet genezen patiënten ziekte specifieke mortaliteit volgen, deze worden gemodelleerd door middel van een standaard parametrische functie.

De registratiehouder heeft interviews gehouden met zowel klinische als gezondheid economische experts uit het VK en Canada om aannames in het model te valideren. Beide experts gaven aan dat een MCM representatief is van wat zij op lange termijn verwachten bij patiënten met MCL. Daarnaast vonden zij de geschatte 'cure' fracties aannemelijk op basis van eerdere ervaring met een CAR-T in de DLBCL setting en de geobserveerde OS en PFS curves. Het valt het Zorginstituut op dat deze aannames niet helemaal stroken met de NICE beoordeling van brexu-cel bij r/r MCL. Door NICE wordt aangegeven dat klinische experts een follow-up van 3 jaar nodig achten om te spreken van betrouwbaar bewijs voor genezing [11]. Het Zorginstituut vraagt zich, net als in bovenstaand hoofdstuk, af of het wel gerechtvaardigd is om uit te gaan van een MCM.

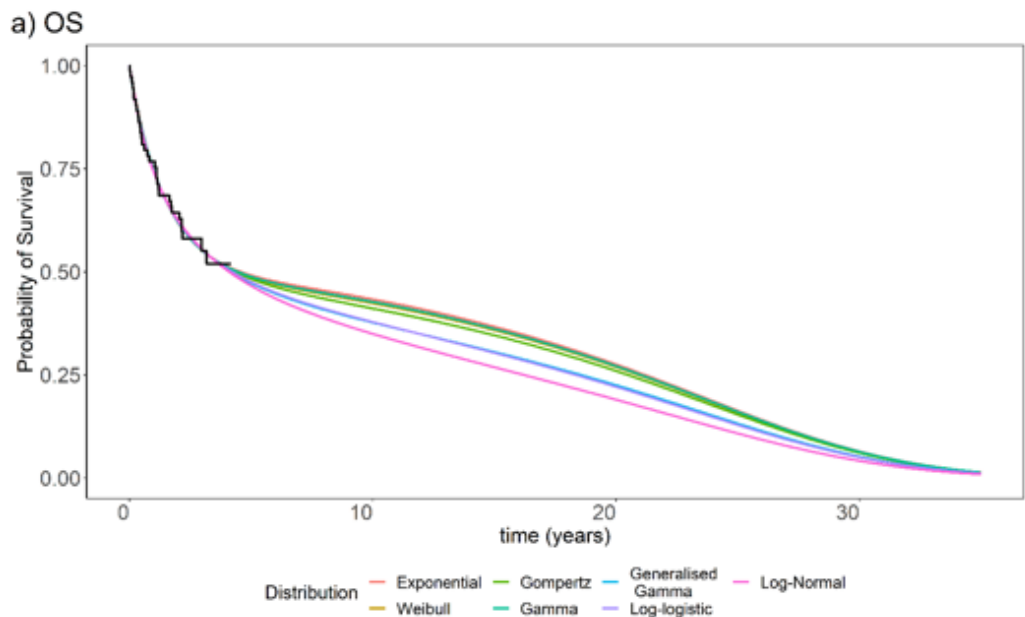
De Nederlandse klinische expert was het daarnaast niet eens met de aanname in het model dat de genezen patiënten dezelfde mortaliteit volgen als de algemene Nederlandse bevolking [12]. De eerdere behandelingen voor toediening van brexu-cel bij r/r MCL hebben zeer waarschijnlijk een impact op de mortaliteit van deze patiënten. De mortaliteit van genezen patiënten wordt aangepast op basis van data van een Frans cohort van patiënten met DLBCL gerapporteerd in Maurer et al. (2014) [13]. In het model wordt een HR van 1,090 toegepast. Wat maakt dat genezen patiënten een iets hogere mortaliteit hebben ten opzichte van de algemene Nederlandse populatie. De klinische experts die de registratiehouder heeft geraadpleegd geven aan dat de verhoogde mortaliteit vergelijkbaar is tussen patiënten met MCL en DLBCL. Het Zorginstituut vraagt zich af of er ook mortaliteitsdata beschikbaar zijn van MCL patiënten. In het NICE rapport van brexu-cel bij r/r MCL wordt geschreven dat deze twee ziekten, DLBCL en MCL, verschillend zijn voor wat betreft biologische aspecten van de ziekte, behandelingen en patronen in terugval [11]. Dit roept de vraag op hoe generaliseerbaar het mortaliteitsrisico van patiënten met DLBCL is voor patiënten met MCL. Dit brengt onzekerheid met zich mee, daarom verzoekt het Zorginstituut de registratiehouder om dit verder toe te lichten. Daarnaast wil het Zorginstituut een scenarioanalyse zien waarin een

<sup>1</sup> Resultaten van standaard parametrische modellen zijn te vinden in bijlage 1. Een mixture model werd niet toegepast om o.a. de volgende redenen: OS kan met verschillende distributies niet worden geëxtrapoleerd door gebrek aan convergentie, extreme BI en problemen met face validiteit etc.

hogere HR van 1,50 wordt getoetst. De registratiehouder is van mening van een HR van 1,50 hoog is ten opzichte van de HR van 1,09 gehanteerd in de basecase. Om deze reden hebben zij dit niet uitgevoerd. In een scenarioanalyse wordt een HR van 1,18 getoetst. Dit is gebaseerd op een eerdere analyse van Amerikaanse patiënten met LBCL (large B-cell lymphoma).

#### OS

In **Figuur 4** worden de resultaten van de extrapolatie over een 50 jarige tijdshorizon weergegeven voor de OS. In **Tabel 5** wordt de statistische fit voor de OS weergegeven. De registratiehouder geeft aan dat in de basecase een lognormale distributie in het mixture cure model wordt aangenomen voor de extrapolatie van OS. Hierbij is er gekeken naar de AIC/BIC waarde, face validiteit en het aantal parameters dat geschat moet worden voor de distributie. De registratiehouder heeft op basis van de nieuwe follow up data een andere distributie in de basecase analyse gebruikt. In plaats van een exponentiele distributie wordt nu een lognormale distributie aangehouden.



**Figuur 4: Extrapolaties MCM OS (ZUMA-ITT)**

**Tabel 5: Statistische fit voor OS**

| Distribution | Parameter | Value                   | 'Cure' fraction (%) | AIC   | BIC   |
|--------------|-----------|-------------------------|---------------------|-------|-------|
| Exponential  | Log Rate  | -2.87<br>(-3.53, -2.2)  | 50.7%               | 321.8 | 326.4 |
| Gamma        | Log Shape | -0.05<br>(-0.62, 0.52)  | 49.9%               | 323.8 | 330.7 |
|              | Log Rate  | -2.96<br>(-4.24, -1.67) |                     |       |       |
| Gen gamma    | mu        | 2.98<br>(1.01, 4.96)    | 40.4%               | 325.6 | 334.8 |
|              | Log Sigma | 0.34<br>(-1.68, 2.36)   |                     |       |       |
|              | Q         | 0.41<br>(-3.35, 4.16)   |                     |       |       |
| Log-logistic | Log Scale | 0.06                    | 36.9%               | 323.7 | 330.6 |

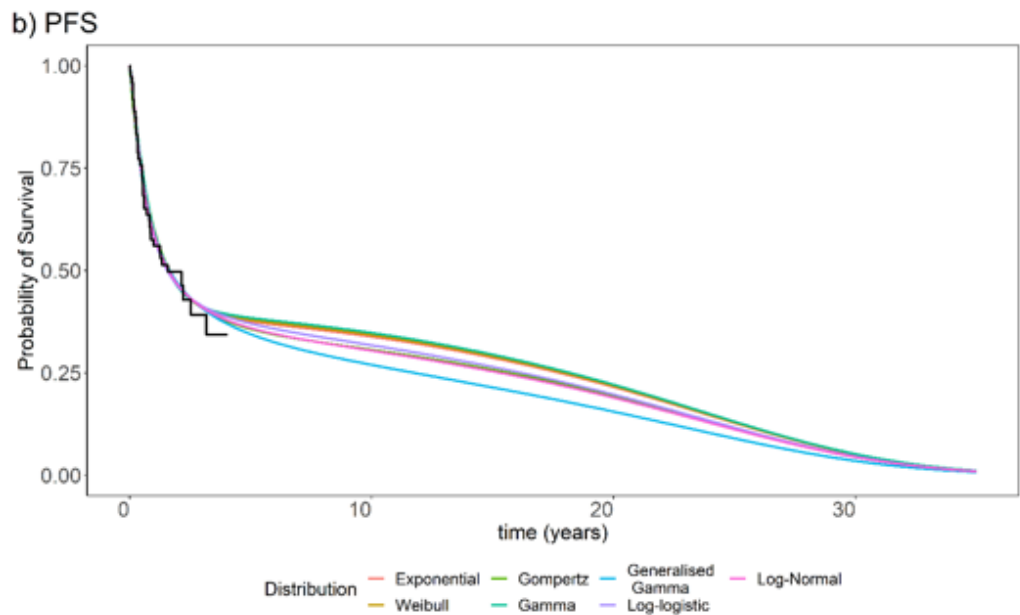
| Distribution | Parameter        | Value                              | 'Cure' fraction (%) | AIC          | BIC          |
|--------------|------------------|------------------------------------|---------------------|--------------|--------------|
|              |                  | (-0.47,0.6)                        |                     |              |              |
|              | Log Shape        | 2.89<br>(1.49,4.29)                |                     |              |              |
| Log-normal   | <b>mu</b>        | <b>3.16</b><br><b>(0.74,5.59)</b>  | <b>28.4%</b>        | <b>323.6</b> | <b>330.5</b> |
|              | <b>Log Sigma</b> | <b>0.55</b><br><b>(-0.15,1.26)</b> |                     |              |              |
| Weibull      | Log Scale        | -0.05<br>(-0.48,0.39)              | 49.5%               | 323.7        | 330.7        |
|              | Log Shape        | 2.92<br>(2.01,3.82)                |                     |              |              |

Ten tijde van de laatste data cutoff bij een mediane follow up duur van 26 maanden was de mediane OS bij patiënten behandeld met brexu-cel in de ZUMA-2 studie nog niet bereikt (95% BI 25,9 – niet te schatten). De registratiehouder geeft aan dat de data nog niet matuur is. Dit brengt onzekerheid met zich mee voor de input van de extrapolatie van de OS.

#### PFS

In **Figuur 5** worden de resultaten van de extrapolatie over een 35 jarige tijdshorizon weergegeven voor de PFS. In **Tabel 6** wordt de statistische fit voor de OS weergegeven. De registratiehouder geeft aan dat, net als bij de OS, in de basecase een lognormale distributie in het mixture cure model wordt aangenomen voor de extrapolatie van PFS. Hierbij is er gekeken naar de AIC/BIC waarde, face validiteit en het aantal parameters die geschat moeten worden voor de distributie. De registratiehouder heeft op basis van de nieuwe follow up data een andere distributie in de basecase analyse gebruikt. In plaats van een exponentiele distributie wordt nu een lognormale distributie aangehouden.

Hierbij valt het op dat voor PFS een andere distributie (log-normal) vergelijkbare AIC/BIC waarden lieten zien. Daarnaast is deze distributie ook de tweede keuze op basis van deze waarden bij de OS (zie hierboven). Het Zorginstituut wil de precieze selectie van de distributie weten van de registratiehouder. Wat maakt dat er hier voor een exponentiele distributie (MCM) is gekozen in de basecase en wat was hier de doorslaggevende beslissing. Het Zorginstituut wil daarnaast een scenario zien waarin zowel de OS als PFS met lognormale verdelingen zijn gemodelleerd. De lognormale distributie wordt nu in de basecase analyse gebruikt. De exponentiele en log logistische distributies worden in scenarioanalyses onderzocht. Op de vraag wat de doorslag heeft gegeven is antwoord gegeven in de vorm van een vergelijking met de nieuwe beschikbare data. Dit wordt in verder detail besproken onder tabel 8.



**Figuur 5: Extrapolaties MCM PFS (ZUMA-ITT)**

**Tabel 6: Statistische fit voor PFS**

| Distribution      | Parameter        | Value                              | 'Cure' fraction (%) | AIC          | BIC          |
|-------------------|------------------|------------------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Exponential       | Log Rate         | -2.45<br>(-2.96, -1.94)            | 39.6%               | 335.1        | 339.7        |
| Gamma             | Log Shape        | 0.11<br>(-0.38, 0.6)               | 40.7%               | 336.9        | 343.8        |
|                   | Log Rate         | -2.29<br>(-3.15, -1.42)            |                     |              |              |
| Gen gamma         | mu               | 2.04<br>(1.05, 3.02)               | 25.2%               | 336.3        | 345.5        |
|                   | Log Sigma        | 0.37<br>(-0.62, 1.35)              |                     |              |              |
|                   | Q                | -0.62<br>(-3.99, 2.75)             |                     |              |              |
| Gompertz          | Shape            | -0.03<br>(-0.16, 0.09)             | 30.5%               | 336.6        | 343.5        |
|                   | Scale            | 0.08<br>(-0.01, 0.17)              |                     |              |              |
| Log-logistic      | Log Scale        | 0.33<br>(-0.08, 0.74)              | 35.7%               | 334.9        | 341.8        |
|                   | Log Shape        | 2.08<br>(1.48, 2.68)               |                     |              |              |
| <b>Log-normal</b> | <b>mu</b>        | <b>2.12</b><br><b>(1.41, 2.84)</b> | <b>34.6%</b>        | <b>334.5</b> | <b>341.4</b> |
|                   | <b>Log Sigma</b> | <b>0.22</b><br><b>(-0.2, 0.63)</b> |                     |              |              |
| Weibull           | Log Scale        | 0.03<br>(-0.29, 0.34)              | 40.1%               | 337.1        | 344.0        |
|                   | Log Shape        | 2.44<br>(1.92, 2.96)               |                     |              |              |

De uitkomsten van overleving op basis van de MCM OS en PFS zijn weergegeven in **Tabel 7**. De resultaten meegenomen in de basecase zijn hier dikgedrukt.

**Tabel 7: Uitkomsten MCM in overleving OS en PFS**

| Outcomes |                | Exponential | Gamma | Generalized Gamma | Gompertz | Log-logistic | Log-Normal | Weibull     |      |
|----------|----------------|-------------|-------|-------------------|----------|--------------|------------|-------------|------|
| OS       | Median (years) | 4.6         | 4.5   | 4.2               | -        | 4.3          | <b>4.1</b> | 4.4         |      |
|          | Survival %     | 2-year      | 61.9  | 62.1              | 62.4     | -            | 62.3       | <b>62.6</b> | 62.1 |
|          |                | 5-year      | 49.2  | 48.8              | 47.3     | -            | 47.6       | <b>46.6</b> | 48.7 |
|          |                | 10-year     | 43.3  | 42.7              | 37.7     | -            | 37.8       | <b>35.0</b> | 42.4 |
|          |                | 20-year     | 27.5  | 27.1              | 22.5     | -            | 22.1       | <b>19.0</b> | 26.9 |
|          |                | 30-year     | 6.5   | 6.4               | 5.2      | -            | 5.0        | <b>4.2</b>  | 6.3  |
| PFS      | Median (years) | 1.7         | 1.6   | 1.7               | 1.7      | 1.6          | <b>1.6</b> | 1.6         |      |
|          | Survival %     | 2-year      | 46.3  | 46.0              | 46.8     | 46.7         | 46.2       | <b>46.5</b> | 46.2 |
|          |                | 5-year      | 37.6  | 38.4              | 34.5     | 35.7         | 37.0       | <b>36.0</b> | 37.9 |
|          |                | 10-year     | 33.8  | 34.8              | 27.0     | 30.6         | 31.7       | <b>30.4</b> | 34.2 |
|          |                | 20-year     | 21.5  | 22.1              | 15.5     | 19.3         | 19.7       | <b>18.9</b> | 21.8 |
|          |                | 30-year     | 5.0   | 5.2               | 3.5      | 4.5          | 4.6        | <b>4.4</b>  | 5.1  |

Uit **Tabel 7** valt op te maken dat de overleving redelijk consistent is over de verschillende distributies, er is wel een redelijk verschil tussen OS en PFS. De registratiehouder geeft aan dat dit klinisch aannemelijk is omdat patiënten met progressie nog steeds een langdurige respons kunnen hebben voor de algehele overleving. Het Zorginstituut wil dat de registratiehouder deze aanname toetst bij klinische experts. De beroepsgroep geeft aan dat het niet waarschijnlijk is dat patiënten met progressie na brexu-cel nog een lange overleving hebben. Dit lijkt een inconsistentie te zijn tussen het model en de klinische praktijk. Echter is er wel een grote mate van onzekerheid rondom deze 'cure' fracties, dit wordt onder meer veroorzaakt door het kleine aantal geïnccludeerde patiënten (N=74) en de immaturiteit van de OS data.

De registratiehouder heeft in de basecase analyse gebruik gemaakt van een lognormale MCM voor zowel OS als PFS. Hiervoor is gekozen omdat de 'face validiteit' stand houdt, een lage AIC en BIC heeft en daarnaast heeft het weinig geschatte parameters nodig. Zoals eerder genoemd heeft de registratiehouder op basis van de nieuwe follow up data (mediane follow up 35,6 maanden) een andere distributie in de basecase analyse gebruikt [10]. In plaats van een exponentiele distributie wordt nu een lognormale distributie aangehouden. Deze data is niet toegevoegd aan het kosteneffectiviteitsmodel en de analyse met bijbehorende figuren, tabellen en uitkomsten is niet geüpdatet. De registratiehouder heeft onderstaande tabel bijgevoegd op basis van de nieuwe beschikbare data (zie Tabel 8). Hierbij vraagt het Zorginstituut zich wel af hoe goed een OS rate na 30 maanden en na 60 maanden met elkaar te vergelijken zijn.

*Tabel 8: Overzicht criterion validiteit*

| Source median OS                    | Median OS (months) | OS rate                  |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------------|
| Zuma-2 3-year data (ITT population) | 47.40              | 56.0% (30-month OS rate) |
| PS-MCM exponential distribution     | 56.52              | 49.6% (60-month OS rate) |
| PSM exponential distribution        | 39.48              | 35.3% (60-month OS rate) |
| PS-MCM log-normal distribution      | 52.56              | 48.2% (60-month OS rate) |
| PSM log-normal distribution         | 45.48              | 44.4% (60-month OS rate) |

De lognormale verdeling past volgens de registratiehouder beter bij de nieuw beschikbaar gekomen klinische data. Deze verdeling schat een mediane OS van 52,56 maanden (4,38 jaar met een cure factie van 28,41%) volgens PS-MCM. Gebaseerd op AIC en BIC sluit de distributie beter aan op de data, het is de op een na beste fit voor zowel OS en PFS. Voor de PSM sluit de lognormale verdeling ook het beste aan op de klinische data met een geschatte mediane OS van 45,48 maanden (3,79 jaar met een 5 jarige OS van 44,4%).

De registratiehouder gaat uit van een MCM mede omdat de klinische- en economische experts dit plausibel achten. Daarnaast is bij de herbeoordeling van axi-cel (Yescarta®) bij de behandeling van DLBCL ook een MCM gebruikt. Hierbij geeft het Zorginstituut aan dat de twee ziektes wel degelijk van elkaar verschillen zoals eerder benoemd, en dat het de vraag is of DLBCL wel generaliseerbaar is voor MCL. In de basecase van het model wordt een genezingspunt van 5 jaar aangenomen voor patiënten die tot die tijd nog geen progressie hebben ervaren. In het model worden verschillende kosten en utiliteiten gebruikt voor de groepen voor en na dit punt. Deze aanname is zowel internationaal als nationaal besproken met klinische experts [12, 14]. De registratiehouder heeft aanvullend aan het dossier de uitleg van face, construct en criterion validiteit toegevoegd als rationale voor een MCM.

- Face validiteit: hier wordt aangegeven dat zowel klinische als gezondheidseconomische experts (NL, UK, Canada) de aannames in het model hebben gevalideerd, zij gaven aan dat een PS-MCM aannemelijk is. Hierin werd ook genoemd dat 40-50% van de MCL patiënten die een allogene stamcel transplantatie zijn ondergaan, een langdurige remmissie behouden volgens lange termijn data. Wat maakt dat deze data de meeste geschikte proxy voor genezing is in de r/r MCL setting [12]. Wat volgens de registratiehouder suggereert dat genezing mogelijk is voor deze patiënten.
- Construct validiteit: Op dit moment is er een update van de ZUMA-2 data beschikbaar gekomen met een mediane follow up van 35,6 maanden (bijna 3 jaar). Hierin wordt gerapporteerd dat voor de ITT de mediane PFS was 24 maanden en mediane OS was 47,7 maanden (2 jarige PFS rate 49% en 2,5 jarige OS rate 56%). Echter zijn deze nieuwe data zoals eerder gesteld niet door de registratiehouder meegenomen in het kosteneffectiviteitsmodel.
- Criterion validiteit: gebaseerd op de data van 35,6 maanden kan de registratiehouder de resultaten van extrapolatie valideren door de geschatte mediane OS uit het model te vergelijken met de mediane OS van de ITT. Ook wordt gesteld dat deze lange termijn follow up data het mogelijk is om de gebruikte distributie aan te passen op basis van de klinische data. Nogmaals is deze data alleen beschrijvend meegenomen door de registratiehouder. De nieuwe data update laat zien dat er een mediane OS van 47,4 maanden is (3,95 jaar met een 2,5 jarige OS van 56%). In het huidige PS-MCM wordt een mediane OS geschat van 56,52 maanden (4,71 jaar met 5 jarige OS van 49,6%) en in het huidige PS model wordt een mediane OS van 39,48 maanden geschat (3,29 jaren met een 5 jarige OS van 35,3%). Het is dan ook niet duidelijk voor het Zorginstituut waarom deze data niet zijn meegenomen in het model.

In scenarioanalyses werd het genezingspunt gevarieerd van 5 jaar in de basecase naar 2 jaar, 10 jaar en 50 jaar (ofwel geen genezing). Daarnaast werd in scenario's de impact van verschillende variaties van parametrische functies onderzocht, zo

werden voor ZUMA-2 OS/PFS de log-logistische MCM en lognormaal MCM toegepast. Daarnaast werden voor ZUMA-2 OS/PFS de standaard curves Gompertz, lognormaal en weibull toegepast (Zie bijlage 1 voor de extrapolatie gegevens hierover). Hierbij merkt het Zorginstituut op dat de registratiehouder de gebruikte distributies in de interventie- en controle arm tegelijkertijd varieert in de scenarioanalyses. Dit maakt het moeilijk om in te schatten wat het precieze effect is van een variatie op de uitkomst. Op dit moment mist bijvoorbeeld een exponential (standaard PSM) met een weibull, log-normal MCM met een weibull of een exponential MCM met een exponential. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder om alle variaties van de meegenomen distributies in de scenarioanalyses toe te voegen als scenario. De registratiehouder heeft enkele scenarioanalyses uitgevoerd en toegevoegd aan het dossier.

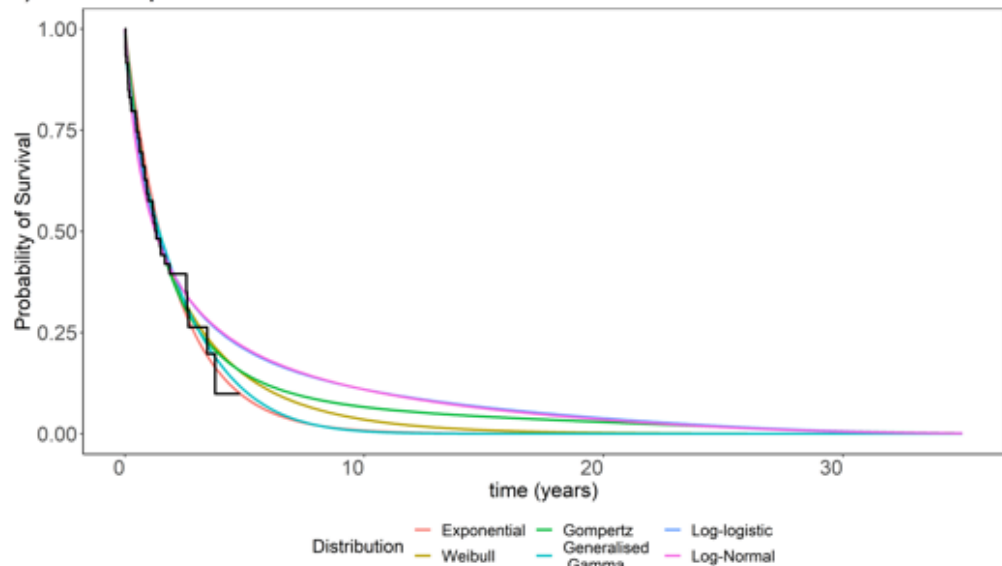
#### Extrapolatie SCHOLAR-2 data

Voor de extrapolatie van de SCHOLAR-2 survival curves wordt gebruik gemaakt van standaard parametrische modellen. Hierin is gecorrigeerd voor achtergrondsterfte.

#### OS

In **Figuur 6** worden de resultaten van de extrapolatie van de SCHOLAR-2 data over een 50 jarige tijdshorizon weergegeven voor de OS. In **Tabel 9** wordt de statistische fit voor de OS weergegeven. De registratiehouder geeft aan dat de Gamma distributie niet goed convergeert waardoor deze niet is meegenomen in de analyse. Op basis van de AIC/BIC en face validiteit heeft de registratiehouder voor een Weibull distributie gekozen in de basecase voor de extrapolatie van OS. In een scenarioanalyse worden de exponentiele (pessimistische)- en log-logistische (optimistische) distributies getest.

b) OS extrapolated



**Figuur 6: Extrapolaties OS (SCHOLAR-2 unmatched)**

**Tabel 9: Statistische fit voor OS**

| Distribution      | Parameter | Value (95% CI)          | AIC   | BIC   |
|-------------------|-----------|-------------------------|-------|-------|
| Exponential       | Log Rate  | -3.24<br>(-3.57, -2.92) | 333.4 | 335.2 |
| Generalized Gamma | mu        | 3.54<br>(2.73, 4.35)    | 333.7 | 337.5 |



| Distribution   | Parameter        | Value (95% CI)                      | AIC          | BIC          |
|----------------|------------------|-------------------------------------|--------------|--------------|
|                | Log Sigma        | -0.04<br>(-1.08, 1.00)              |              |              |
|                | Q                | 1.68<br>(-0.66, 4.01)               |              |              |
| Gompertz       | Scale            | -0.16<br>(-0.05,0.02)               | 334.4        | 337.2        |
|                | Shape            | 0.05<br>(0.02,0.07)                 |              |              |
| Log-logistic   | Log Scale        | -0.04<br>(-0.33,0.26)               | 334.4        | 337.3        |
|                | Log Shape        | 2.79<br>(2.31,3.27)                 |              |              |
| Log-normal     | mu               | 2.75<br>(2.24,3.26)                 | 335.4        | 338.3        |
|                | Log Sigma        | 0.58<br>(0.31,0.86)                 |              |              |
| <b>Weibull</b> | <b>Log Scale</b> | <b>-0.25</b><br><b>(-0.55,0.04)</b> | <b>332.3</b> | <b>335.1</b> |
|                | <b>Log Shape</b> | <b>3.29</b><br><b>(2.87,3.71)</b>   |              |              |

De uitkomsten van overleving op basis van OS zijn weergegeven in **Tabel 10**.

**Tabel 10: Uitkomsten in overleving OS**

| Outcomes |                | Exponential | Generalized Gamma | Gompertz | Log-logistic | Log-normal | Weibull    |             |
|----------|----------------|-------------|-------------------|----------|--------------|------------|------------|-------------|
| OS       | Median (years) | 1.4         | 1.4               | 1.3      | 1.3          | 1.3        | <b>1.3</b> |             |
|          | Survival %     | 2 years     | 38.4              | 40.0     | 37.9         | 40.0       | 39.7       | <b>39.2</b> |
|          |                | 5 years     | 9.1               | 10.7     | 14.9         | 20.9       | 21.3       | <b>14.6</b> |
|          |                | 10 years    | 0.8               | 0.6      | 6.6          | 11.0       | 10.9       | <b>3.5</b>  |
|          |                | 20 years    | 0.0               | 0.0      | 2.9          | 3.8        | 3.5        | <b>0.2</b>  |
|          |                | 30 years    | 0.0               | 0.0      | 0.6          | 0.6        | 0.5        | <b>0.0</b>  |

#### PFS

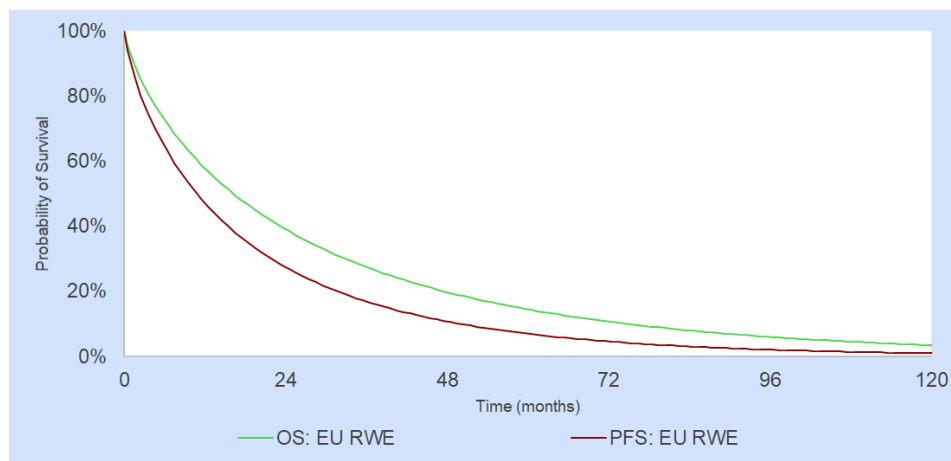
De SCHOLAR-2 studie heeft geen informatie over de PFS voor de vergelijkende (SoC) arm [7]. Hierdoor heeft de registratiehouder een hazard ratio (HR) correctie toegepast op de OS voor elk tijdpunt om een PFS te kunnen schatten voor de SCHOLAR-2. Zie **Figuur 7** voor een visualisatie van de relatie tussen OS en PFS op basis van de SCHOLAR-2 data.

De methode die de registratiehouder hiervoor hanteert is gelijk aan de methode zoals gezien in het artikel van Petersohn et al. De hazard ratio die wordt gebruikt is afkomstig uit een op literatuur gebaseerde meta-analyse van r/r MCL. Deze meta-analyse is uitgevoerd voor zowel OS als PFS. Daarom kan de hazard ratio correctie die moet worden toegepast op de OS worden geschat met behulp van de resultaten uit deze meta-analyse. De registratiehouder geeft aan dat dit alleen gedaan kan worden onder de voorwaarde dat de relatie tussen OS en PFS gelijk is in de data van de vergelijkende arm van de meta-analyse en SCHOLAR-2. Er wordt dus aangenomen dat de hazard ratio constant is over de tijd. De exponentiele modellen op basis van de op literatuur gebaseerde meta-analyse werden gebruikt voor OS en

PFS. In het artikel van Petersohn et al. wordt verwezen naar een abstract. Daarin wordt iets vermeld over de beste gefitte modellen, hieruit komt naar voren dat hierin niet de exponentiele modellen het best passend zijn maar een lognormaal model. Het Zorginstituut wil een onderbouwing zien waarom hier is gekozen voor een exponentiele distributie. Dit is op dit moment niet duidelijk.

De HR voor OS (0,064) en PFS (0,088) zijn geschat met behulp van de parameters die zijn geschat door de exponentiele distributie voor OS en PFS. Het wordt aangenomen dat deze constant zijn in de tijd, vanwege de keuze voor een exponentiele distributie.

Op basis van de op literatuur gebaseerde meta-analyse is een HR van 0,727 (= 0,064/0,088) toegepast. De impact van het variëren van de HR wordt onderzocht in scenarioanalyses.



**Figuur 7: Visualisatie van de relatie tussen OS en PFS in SCHOLAR-2 data**

Idealiter wordt de PFS gelijk in de studie verzameld maar gezien dit niet is gedaan en hier geen data over beschikbaar zijn, is dit een manier om wel tot een PFS schatting te komen.

Het is echter voor het Zorginstituut niet goed te controleren hoe de PFS schatting op basis van de OS in de SCHOLAR-2 data precies is uitgevoerd. In het artikel van Petersohn et al. wordt verwezen naar een abstract. Dit valt niet te beoordelen en hierin wordt ook niets gezegd over de verhouding tussen de PFS en OS. Die is misschien met de data beschreven in het abstract mogelijk te schatten, hoe dit precies is gedaan is onbekend. Bovenstaande punten zorgen ervoor dat het voor het Zorginstituut niet transparant genoeg is om dit punt voldoende te beoordelen. Het Zorginstituut wil dat de registratiehouder hierover meer toelichting geeft. De registratiehouder geeft aan dat geen robuuste informatie over de PFS uit de SCHOLAR-2 te verzamelen is voor de vergelijkende arm. Om deze reden is een HR correctie op de OS van SCHOLAR-2 toegepast gebaseerd op de OS en PFS resultaten van een eerder uitgevoerde literatuur-gebaseerde meta-analyse. In Petersohn et al. wordt een constante relatie tussen de OS en PFS aangenomen, vanwaar er daar is gekozen voor een exponentiele distributie. Er zijn geen andere data beschikbaar om de PFS voor de vergelijkende arm te schatten.

Het punt blijft dat het voor het Zorginstituut deze schatting niet goed te beoordelen is op basis van een abstract. Het blijft summier beschreven hoe dit precies is gedaan en waarop de constante relatie en daarom de exponentiele verdeling wordt gebaseerd.

#### Discussie:

- In validatie interviews geven enkele klinische en gezondheidseconomische experts aan dat zij een MCM representatief achten van wat op lange termijn van de patiënten met MCL wordt verwacht. Ook vonden zij de geschatte 'cure' fracties aannemelijk op basis van eerdere ervaring met een CAR-T in de DLBCL setting en de geobserveerde OS en PFS curves. De registratiehouder geeft daarnaast aan dat bij de herbeoordeling van axi-cel (Yescarta®) bij de behandeling van DLBCL ook een MCM gebruikt. Het Zorginstituut vraagt zich af of het wel gerechtvaardigd is om in de basecase uit te gaan van genezing en dus een MCM. Ook wil het Zorginstituut benadrukken dat in het NICE rapport van brexu-cel voor r/r MCL wordt aangegeven dat de twee ziektes wel degelijk van elkaar verschillen zoals eerder benoemd, en het de vraag is of DLBCL wel generaliseerbaar is voor MCL. Door NICE wordt aangegeven dat klinische experts een follow-up van 3 jaar nodig achten om te spreken van betrouwbaar bewijs voor genezing. Gezien er follow-up data van iets meer dan 2 jaar beschikbaar is, brengt dit veel onzekerheid met zich mee. Voor de beoordeling van axi-cel was er iets meer dan 3 jaar follow-up data beschikbaar. Tevens wordt in het farmacotherapeutische dossier niet uitgegaan van een curatie.
- Er wordt een correctie op mortaliteit van genezen patiënten toegepast. Dit discussiepunt is vergelijkbaar met bovenstaand punt. De correctie wordt gedaan op basis van data van een Frans cohort van patiënten met DLBCL. Het Zorginstituut vraagt zich af of er ook mortaliteitsdata beschikbaar zijn van MCL patiënten. NICE geeft aan dat deze twee ziekten, DLBCL en MCL, verschillend zijn voor wat betreft biologische aspecten van de ziekte, behandelingen en patronen in terugval [9]. Dit roept de vraag op hoe generaliseerbaar het mortaliteitsrisico van patiënten met DLBCL is voor patiënten met MCL. Dit brengt onzekerheid met zich mee, daarom verzoekt het Zorginstituut de registratiehouder om dit verder toe te lichten.
- Daarnaast wil het Zorginstituut ook een scenarioanalyse zien waarin een hogere HR van 1,50 wordt getoetst. De registratiehouder heeft een HR van 1,18 getoetst in een scenarioanalyse.
- Ten tijde van de laatste data cutoff bij een mediane follow up duur van 26 maanden was de mediane OS bij patiënten behandeld met brexu-cel in de ZUMA-2 studie nog niet bereikt (95% BI 25,9 – niet te schatten). Dit brengt onzekerheid met zich mee voor de input van de extrapolatie van de OS.
- Er is een redelijk verschil tussen OS en PFS. De registratiehouder geeft aan dat dit klinisch aannemelijk is omdat patiënten met progressie nog steeds een langdurige respons kunnen hebben voor de algehele overleving. Het Zorginstituut wil dat de registratiehouder deze aanname toetst bij klinische experts. De beroepsgroep geeft aan dat het niet waarschijnlijk is dat patiënten met progressie na brexu-cel nog een lange overleving hebben. Dit lijkt een inconsistentie te zijn tussen het model en de klinische praktijk.
- Het Zorginstituut wil meer informatie zien van de registratiehouder over de manier waarop de PFS is geschat met behulp van een hazard ratio correctie op de OS. De registratiehouder verwijst hier naar het artikel van Petersohn et al. die hierin weer verwijst naar een abstract. De precieze methode is niet te achterhalen door het Zorginstituut. Tevens wil wordt er het artikel van Petersohn et al. verwezen naar een abstract. Daarin wordt iets vermeld over de beste gefitte modellen, hieruit komt naar voren dat hierin niet de exponentiele modellen het best passend zijn maar een lognormaal model. Het Zorginstituut wil een goede onderbouwing zien waarom hier is gekozen voor een exponentiele distributie. Dit is op dit moment niet duidelijk. Het punt blijft dat het voor het Zorginstituut deze schatting niet goed te beoordelen is op basis van een abstract. Het blijft summier beschreven hoe dit precies is gedaan en waarop de constante relatie en daarom de exponentiele verdeling wordt gebaseerd.

**Conclusie:** Het Zorginstituut heeft nog enkele discussiepunten voor de registratiehouder wat betreft de extrapolatie.

## 2.8.2

### Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder ZUMA-2 als uitgangspunt genomen waarin gebruik is gemaakt van de EQ-5D-5L vragenlijst [6]. Om de utiliteit voor de progressievrije ziekte (PFD) gezondheidstoestand te bepalen werd gebruik gemaakt van de EQ-5D-5L. De data hiervoor werd op verschillende tijdstippen verzameld: screening, week 4, maand 3 en maand 6.

Door gebrek aan data kon de utiliteit voor de progressie (PD) gezondheidstoestand niet worden bepaald aan de hand van de ZUMA-2 studie. De registratiehouder heeft daarom de verhouding tussen de utiliteiten van progressievrije- en progressie gezondheidstoestand bepaald aan de hand van de NICE ibrutinib beoordeling voor patiënten met r/r MCL. Deze verhouding ( $0,680/0,780 = 0,87$ ) is toegepast op de utiliteit voor de progressievrije gezondheidstoestand. Tot slot heeft de registratiehouder de utiliteiten voor progressievrij en progressievrij (genezen) aan elkaar gelijk gesteld.

In Tabel 11 zijn de utiliteiten gerapporteerd zoals ze volgens de registratiehouder in het model zijn verwerkt.

Het model blijkt erg gevoelig te zijn voor de utiliteiten voor alle drie de gezondheidstoestanden. De utiliteit van de gezondheidstoestand progressievrij (genezen) wordt in een scenarioanalyse gelijkgesteld aan de utiliteit van de algemene Nederlandse samenleving (0,869). Het Zorginstituut vindt dat de utiliteiten aan de hoge kant zijn, gezien het stadium van de ziekte, behandelgeschiedenis van de patiënten en de ziektelast. De registratiehouder geeft aan dat patiënten met een vergevorderde ziekte een ander referentiepunt hebben van ziekte gerelateerde kwaliteit van leven (HR-QoL). De registratiehouder geeft aan dat er alternatieve (lagere) scenario's zijn getoetst. Echter zijn deze niet terug te vinden in het dossier. Het Zorginstituut verzoekt om dit alsnog uit te voeren en toe te voegen aan het dossier. De registratiehouder heeft naar de resultaten hiervan toegevoegd aan de scenarioanalyse. Tot slot ziet het Zorginstituut niet direct terug of de utiliteiten worden gecorrigeerd voor leeftijd met het ouder worden van het cohort. Het Zorginstituut wil dit in het model terug zien. De registratiehouder geeft aan dat dit correct is opgevallen door het Zorginstituut. Hierbij geven ze aan dat in de studie van Versteegh et al. alleen stappen van 10 jaar worden gerapporteerd en hier wordt geen onderscheid gemaakt voor patiënten ouder dan 70 jaar. Er wordt aangegeven dat met deze algemene populatie utiliteiten, de utiliteit van de algemene populatie tussen 60 en 70 jaar lager is dan die voor algemene populatie >70 jaar (0,839 vs. 0,852). De registratiehouder geeft aan dat bij de start patiënten 64 jaar zijn wat betekent dat als deze correctie wordt toegepast, er een toename in utiliteit is voor patiënten >70 jaar. De registratiehouder geeft aan dat niet realistisch en tevens voordelig is voor de brexu-cel arm, om deze reden is besloten om deze correctie niet toe te passen.

**Tabel 11: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten**

| Gezondheidstoestand      | Utiliteit | Bron  |
|--------------------------|-----------|---|
| Progressievrij           | 0,85      | ZUMA-2  |
| Progressievrij (genezen) | 0,85      | ZUMA-2 (gelijk aan progressievrij)  |
| Progressie               | 0,74      | Verhouding pre en post progressie gezien in NICE ibrutinib toegepast op utiliteit progressievrije |

|      |   |                                    |
|------|---|------------------------------------|
|      |   | gezondheidstoestand (0,851 * 0,87) |
| Dood | 0 |                                    |

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. Gegevens over de disutiliteiten van de geïncludeerde bijwerkingen zijn afkomstig uit Petersohn et al. en duur van bijwerkingen komen uit de ZUMA-1 studie van axi-cel (Yescarta®) [7, 15]. ZUMA-1 wordt gebruikt in plaats van ZUMA-2 omdat in de laatstgenoemde studie de EQ-5D data niet zodanig is verzameld dat hier disutiliteiten uit kunnen worden gegenereerd [6]. De EQ-5D-5L data is slechts op vier tijdstippen verzameld (screening, week 5, maand 3 en 6) en niet op extra momenten waar een patiënt mogelijk bijwerkingen ervaart. Het valt het Zorginstituut op dat de ZUMA-1 studie ook op vier tijdstippen data heeft verzameld (screening, week 4, maand 3 en 6) in een veiligheidscohort van 34 patiënten. Dit roept de vraag op waarom de registratiehouder hier niet gewoon gebruik heeft gemaakt van de disutiliteit data uit de ZUMA-2 studie. Dit punt blijft onduidelijk voor het Zorginstituut.

Daarnaast wordt in het dossier door de registratiehouder aangegeven dat van bijwerkingen waarvan geen disutiliteit bekend is, deze wordt gebaseerd op een aanname. Kan de registratiehouder dit verder toelichten, waarop deze aanname is gebaseerd en is deze geverifieerd bij experts? De registratiehouder geeft aan dat hiervoor dezelfde methode wordt gebruikt zoals gezien in de pixantrone beoordeling van NICE en axi-cel. Er wordt aangenomen dat voor elke bijwerking waarvoor geen disutiliteit bekend is de maximale disutiliteit non-CRS bijwerking (0,150) als proxy is gebruikt.

In het model zijn alleen de bijwerkingen voor brexu-cel meegenomen en niet voor SoC. Dit wegens afwezigheid van gegevens omtrent de bijwerkingen van de Nederlandse standaardbehandelingen. De disutiliteiten worden in het model eenmalig gecorrigeerd.

In **Tabel 12** zijn de disutiliteiten gerapporteerd zoals ze volgens de registratiehouder in het model zijn verwerkt. Utiliteiten van graad 3/4 worden meegenomen in het model als deze bij  $\geq 5\%$  van de patiënten voortkomt.

**Tabel 12: Disutiliteiten en de duur**

| AE                                  | Utility decrement | Duration (days) | Bron                     |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------|--------------------------|
| Cytokine release syndrome (CRS)     | 0.760             | 11              | NICE Axi-cel             |
| Pyrexia                             | 0.110             | 2               | NICE Axi-cel             |
| Anaemia                             | 0.120             | 14              | NICE Axi-cel             |
| Platelet count decreased            | 0.110             | 50              | NICE Axi-cel             |
| Hypotension                         | 0.150             | 5               | NICE Axi-cel             |
| Neutrophil count decreased          | 0.150             | 17              | NICE Axi-cel             |
| White blood cell count decreased    | 0.150             | 40              | NICE Axi-cel             |
| Hypoxia*                            | 0.110             | 2               | Assumed equal to Pyrexia |
| Hypophosphataemia                   | 0.150             | 16              | NICE Axi-cel             |
| Neutropenia                         | 0.090             | 47              | NICE Axi-cel             |
| Hyponatraemia*                      | 0.150             | 7               | Assumption               |
| Alanine aminotransferase increased* | 0.150             | 7               | Assumption               |
| Encephalopathy                      | 0.150             | 12              | NICE Axi-cel             |

| AE                                    | Utility decrement | Duration (days) | Bron   |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------|--|
| Hypokalaemia*                         | 0.150             | 7               | Assumed equal to hyperphosphatemia               |
| Hypocalcaemia*                        | 0.150             | 7               | Assumption                                       |
| Thrombocytopenia                      | 0.110             | 63              | NICE Axi-cel                                     |
| Aspartate aminotransferase increased* | 0.150             | 7               | Assumption                                       |
| Confusional state*                    | 0.150             | 7               | Assumption                                       |
| Hypertension*                         | 0.150             | 5               | Assumed equal to hypotension                     |
| Acute kidney injury*                  | 0.150             | 7               | Assumption                                       |
| Leukopenia                            | 0.150             | 21              | NICE Axi-cel                                     |
| Lymphocyte count decreased            | 0.150             | 64              | NICE Axi-cel                                     |
| Pneumonia*                            | 0.150             | 7               | Assumption                                       |
| Respiratory failure*                  | 0.150             | 7               | Assumed equal to pneumonia                       |
| Sepsis*                               | 0.150             | 7               | Assumed equal to pneumonia                       |
| Febrile Neutropenia*                  | 0.090             | 47              | NICE Axi-cel                                     |
| Lymphopenia*                          | 0.150             | 21              | Assumed equal to leuopenia                       |
| Hypogammaglobunemia**                 | 0.000             | N/A             | Assumed to be reflected in the disutility of CRS |

\*Deze disutiliteiten konden niet worden achterhaald door registratiehouder, hiervoor zijn aannames gemaakt. \*\*wordt aangenomen dat deze bijwerking gevangen wordt in de disutiliteiten van CRS.

#### Discussie:

- De registratiehouder maakt in de basecase gebruik van ZUMA-1 in plaats van ZUMA-2 omdat in de laatstgenoemde studie de EQ-5D data niet zodanig is verzameld dat hier disutiliteit uit kunnen worden gegeneerd (in ZUMA-2 werd slechts op 4 tijdstippen gegevens verzameld). Het valt het Zorginstituut op dat de ZUMA-1 studie ook op vier tijdstippen data heeft verzameld (screening, week 4, maand 3 en 6) in een veiligheidscohort van 34 patiënten. Dit roept de vraag op waarom de registratiehouder hier niet gewoon gebruik heeft gemaakt van de disutiliteit data uit de ZUMA-2 studie. Dit punt blijft onduidelijk voor het Zorginstituut. Verwacht wordt dat dit zeer waarschijnlijk geen hele grote invloed op de uitkomst van de analyse heeft.

Conclusie: Het Zorginstituut heeft nog een discussiepunt voor de registratiehouder wat betreft de utiliteiten. Echter wordt niet verwacht dat dit veel invloed heeft op de uitkomst van de analyse.

### 2.8.3

#### *Kosten*

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren wel meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten zijn data uit de verschillende studies gebruikt. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2022.

#### Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten

kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenario analyse.

#### Geneesmiddelkosten

Brexu-cel wordt eenmalig toegediend en bedraagt €360.000 (Z-index maart 2022). De registratiehouder geeft aan dat in het model de kosten rondom brexu-cel als eenmalige kosten worden meegenomen. Tevens wordt in het model rekening gehouden met patiënten die worden herbehandeld met brexu-cel. Het aantal patiënten die worden herbehandeld is gebaseerd op de ZUMA-2 studie waarin 7,4% opnieuw behandeld werd [6]. De geneesmiddelkosten van brexu-cel inclusief de patiënten die worden herbehandeld komen daarmee uit op €386.471.

Naast de geneesmiddelkosten van brexu-cel zelf worden ook de volgende kosten behorende bij de behandeling meegenomen: leukaferese, hospitalisatie, toediening, follow-up en monitoring. De kosten van deze laatstgenoemde behandelingen worden gebaseerd op diagnose behandel combinaties (DBC's), de DBC tarieven zijn afkomstig van de Erasmus MC prijslijst [16], [17]. De kosten voor follow-up zijn, door input van een Nederlandse klinische expert van HOVON, gewogen naar het gebruik van deze behandelingen in deze periode [14]. In **Tabel 13** is een overzicht gegeven van de kosten. Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk wat er precies met een periode wordt bedoeld, is dit een cyclus? Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder dit verder toe te lichten. Deze vraag is niet beantwoord en is daarom nog steeds niet duidelijk, echter zal de uitkomst weinig beïnvloeden.

**Tabel 13: Kosten rondom behandeling brexu-cel**

| DBC   | Tariff      | Weights period 1 | Weights period 2 | Weights period 3    |
|---|-------------|------------------|------------------|---------------------|
| <i>One-off DBCs</i>   |             |                  |                  |                     |
| 979003102   | € 5,064.92  | N/A              |                  |                     |
| 979003103   | € 6,643.62  |                  |                  |                     |
| 979003101   | € 36,456.33 |                  |                  |                     |
| <i>Follow-up DBCs</i>   |             |                  |                  |                     |
| 979003104   | € 39,013.86 | 50%              | 10%              | 5%                  |
| 979003105   | € 25,317.26 | 40%              | 10%              | 5%                  |
| 979003107   | € 20,338.30 | 10%              | 30%              | 30%                 |
| 979003108   | € 14,749.32 | 0%               | 20%              | 20%                 |
| 979003109   | € 11,449.68 | 0%               | 30%              | 40%                 |
| <i>Weighted average per period of follow-up DBCs</i>  |             | €31.667,66       | €18.919,37       | €16.847,78          |
| <b>Total of the 3 one-off DBCs + the weighted average of the follow-up DBC for the total of the 3 periods</b> |             |                  |                  | <b>€ 115,599.69</b> |

Omschrijving DBC code: one-off: 979003102 = Voorbereidend onderzoek of patiënt in aanmerking komt voor immuun effectorcel therapie, 979003103 = Afname van bloed voor immuuntherapie met eigen bewerkte afweercellen, 979003101 = Toedienen van cellen voor immuun effectorcel therapie (IET), follow-

up: 979003104 = Behandeling/ controle  $\geq$  15 verpleegdagen na toedienen van cellen voor IET, 979003105 = Behandeling/ controle max 15 verpleegdagen na toedienen cellen voor IET, 979003107 = Behandeling/ controle  $\geq$  6 dagbehandelingen na toedienen cellen voor IET, 979003108 = Behandeling/ controle met 4 tot max 6 dagbehandelingen na toedienen cellen voor IET, 979003109 = Behandeling/ controle tijdens polikliniekbezoek/ consultatie op afstand en/of maximaal 3 dagbehandelingen na toedienen cellen voor IET

Het valt het Zorginstituut op dat de getallen genoemd bij het gewogen gemiddelde per periode van de follow-up DBC's niet correct zijn. De juiste getallen zijn respectievelijk: €31.667,66 in periode 1, €18.919,37 in periode 2 en €16.847,78 in periode 3. Daarmee komen de totale kosten voor leukaferese, ziekenhuisopname, toediening, follow-up en monitoringskosten uit op €115.599,69. Dit is door de registratiehouder gecorrigeerd. Deze kosten zijn net als de geneesmiddelkosten van brexu-cel eenmalig in het model meegenomen. Patiënten die worden herbehandeld met brexu-cel ondergaan deze bovenstaande behandelingen niet nog nogmaals. Het Zorginstituut vraagt om een toelichting van de registratiehouder of dit gebruikelijk is. Zijn er bijvoorbeeld genoeg cellen geoogst met de eerste leukaferese behandeling voor een tweede CAR-T? De registratiehouder geeft aan dat in geval van herbehandeling er vaak een tweede zak van het product (brexu-cel) beschikbaar is. Slechts in een enkel geval zal er een nieuwe productie moeten plaatsvinden, dit gebeurt met een residu waardoor geen nieuwe aferese nodig is. In de basecase wordt aangenomen dat patiënten die worden herbehandeld met brexu-cel de volledige toedieningskosten toegeschreven krijgen.

De registratiehouder geeft aan dat behandelkosten van de met brexu-cel samenhangende conditionerende chemotherapie niet als eenmalige kosten worden meegenomen. Dit betreffen cyclofosamide 500mg/m<sup>2</sup> en fludarabine 30mg/m<sup>2</sup> op de 5<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> dag voor infusie met brexu-cel. De kosten per patiënt per toediening bedragen respectievelijk €723 en €50 (totaal afgerond €773). Hierbij wordt geen vial sharing aangenomen. Patiënten die worden herbehandeld met brexu-cel ondergaan ook de conditionerende chemotherapie. De totale kosten voor conditionerende chemotherapie inclusief herbehandeling komen neer op €776 en €53.

#### Standaardbehandeling (SoC) en overbruggingstherapie

In **Tabel 14** en **Tabel 15** zijn de behandelingen voor de vergelijkende arm (SoC) weergegeven. De overbruggingstherapie bestaat uit: rituximab, bendamustine en cytarabine. In de ZUMA-2 studie wordt aangegeven dat 36,8% van de patiënten deze overbruggingstherapie moesten volgen. De registratiehouder neemt dit percentage ook aan in het model. Over de overbruggingstherapie heeft het Zorginstituut dezelfde vraag zoals gesteld in paragraaf 2.2. Op dit moment komen de behandelingen tussen FE/BIA en FT, ZUMA-2 en EPAR niet overeen. Het Zorginstituut verzoekt een toelichting van de registratiehouder over deze discrepantie tussen het FE en de overige rapporten. De registratiehouder heeft in een scenarioanalyse de overbruggingstherapie zoals gezien in de EPAR en ZUMA-2 studie getoetst. De beroepsgroep geeft echter aan dat voor deze groep patiënten eerder de overbruggingsbehandeling wordt verwacht zoals gezien in het farmaco-economische rapport. Om deze reden vervalt dit discussiepunt.

**Tabel 14: Dosering SoC**

| Drug          | % patiënten | Dosis                 | Toediening | schema        | omschrijving  |
|---------------|-------------|-----------------------|------------|---------------|---|
| Rituximab*    | 95          | 375 mg/m <sup>2</sup> | IV         | Q4W 6 cycli   | 1 dosis elke 4-week cyclus tot progressie of maximaal 6 cycli |
| Bendamustine* | 35          | 70 mg/m <sup>2</sup>  | IV         | Q4W 2 dagen 6 | 2 dosis elke 4-week cyclus tot progressie                     |



|                              |      |                       |       |                         |  |
|------------------------------|------|-----------------------|-------|-------------------------|--|
|                              |      |                       |       | cycli                   | of maximaal 6 cycli  |
| Cytarabine*                  | 32,5 | 800 mg/m <sup>2</sup> | IV    | Q4W 3 dagen 6 cycli     | 3 dosis elke 4-week cyclus tot progressie of maximaal 6 cycli      |
| Lenalidomide                 | 15,9 | 25 mg                 | Oraal | 21 dagen (7 dagen niet) | Dagelijkse dosering voor 3 weken elke 4-week cyclus tot progressie |
| Bortezomib                   | 6,4  | 1,3 mg/m <sup>2</sup> | IV    | Q3W 4 dagen 9 cycli     | 4 dosis elke 3-week cyclus voor 9 cycli of tot progressie          |
| Doxorubicine (anthracycline) | 3,2  | 60 mg/m <sup>2</sup>  | IV    | Q3W                     | 1 dosis elke 3-week cyclus tot progressie                          |

\*Geneesmiddelen die worden toegediend tijdens de overbruggingschemotherapie

**Tabel 15: Kosten van de SoC**

| Drug                         | Dose per unit | Units per pack | Price per pack |
|------------------------------|---------------|----------------|----------------|
| Rituximab                    | 100 mg        | 2              | € 391.38       |
|                              | 500 mg        | 1              | € 978.45       |
| Bendamustine                 | 25 mg         | 5              | € 244.72       |
|                              | 100 mg        | 5              | € 1,021.17     |
| Cytarabine                   | 100 mg        | 1              | € 2.88         |
|                              | 500 mg        | 1              | € 14.51        |
|                              | 1,000 mg      | 1              | € 29.05        |
| Lenalidomide                 | 25 mg         | 21             | € 2,466.17     |
| Bortezomib                   | 3.5 mg        | 1              | € 447.06       |
| Doxorubicine (Anthracycline) | 10 mg         | 1              | € 9.72         |
|                              | 50 mg         | 1              | € 48.62        |

#### Toedieningskosten

De registratiehouder neemt geen aanvullende toedieningskosten mee voor brexucel. De keuze hiervoor is dat deze kosten al gevangen zijn in de behandelkosten zoals hierboven beschreven is. Het Zorginstituut snapt de keuze om dit voor brexucel zelf niet mee te nemen. Voor de overbruggingstherapie, conditionering chemotherapie en SoC worden wel toedieningskosten meegenomen. Voor de intraveneuze toedieningen wordt €155,86 per toediening gerekend [18]. Voor orale toedieningen worden geen kosten gerekend.

#### Kosten zorggebruik (inclusief monitoringkosten)

Er zijn geen Nederlandse gegevens over het gebruik van zorg in bepaalde gezondheidstoestanden van de patiëntenpopulatie r/r MCL. Om deze reden worden deze gegevens overgenomen uit de NICE beoordeling van brexu-cel (zelfde indicatie als de huidige beoordeling), en wordt aangenomen dat het zorggebruik vergelijkbaar is in Nederland. Het zorggebruik per cyclus per gezondheidstoestand is vervolgens gevalideerd door een Nederlandse klinische expert van de HOVON [14]. Zie **Tabel 16** voor een overzicht van het zorggebruik en de kosten die hiermee samenhangen.

**Tabel 16: Zorggebruik per cyclus en bijbehorende kosten**

| Resource use | Pre-progression | Pre-progression 'cured' | Post-progression | Unit costs | source                   |
|--------------|-----------------|-------------------------|------------------|------------|--------------------------|
| Office visit | 0.50            | 0.08                    | 0.75             | € 148,07   | [19], haematology clinic |

| Resource use          | Pre-progression | Pre-progression 'cured' | Post-progression | Unit costs | source  |
|-----------------------|-----------------|-------------------------|------------------|------------|---|
|                       |                 |                         |                  |            | visit   |
| Inpatient stay        | 0.08            | 0                       | 0.17             | € 713,45   | [19], haemato-oncology inpatient stay                 |
| CT-scan               | 0.08            | 0                       | 0.08             | € 159,85   | [19], average of upper- and lower extremity unit cost |
| PET-scan              | 0.08            | 0                       | 0.08             | € 1.496,19 | [17], DBC 120501                                      |
| Full blood count      | 0.50            | 0                       | 0.75             | € 5,72     | [20], 070702 & 070715 & 077121                        |
| Lactate dehydrogenase | 0.33            | 0                       | 0.42             | € 1,95     | [20], 074892  |
| Lymphocyte counts     | 0.50            | 0                       | 0.75             | € 1,94     | [20], 077121  |
| Bone Marrow Exam      | 0.08            | 0                       | 0                | € 384,21   | [21]  |
| Biopsy                | 0.08            | 0                       | 0                | € 824,09   | [17], DBC 080047                                      |
| Blood transfusion     | 0.08            | 0                       | 0.33             | € 242,30   | [19]  |
| Platelet infusion     | 0               | 0                       | 0.17             | € 585,57   | [19]  |

Wanneer het zorggebruik per cyclus wordt vermenigvuldigd met de kosten per eenheid resulteert dit in de kosten per cyclus per gezondheidstoestand. De kosten per cyclus voor de 'pre-progression' gezondheidstoestand bedraagt €384. Voor gezondheidstoestand 'pre-progression cured' €12 en voor 'post-progression' €551.

#### Kosten levenseinde

Kosten levenseinde zijn in het model geïncludeerd op basis van een gewogen gemiddelde van drie DBC's. Deze weging is gebaseerd op de gerapporteerde frequentie hiervan in de OpenDisData en de kosten zijn afkomstig van de ErasmusMC prijslijst [17, 22]. Zie **Tabel 17**.

Daarnaast worden ook de kosten voor verzorging en verpleging hieraan toegevoegd. De kosten hiervan zijn gebaseerd op de kostenhandleiding. De kosten van palliatieve zorg per dag wordt daarmee ingeschat op €210,30. Op basis van studie Bennet et al. (2016) wordt gezien dat de mediane duur van palliatieve zorg bij kanker 37 dagen is, de kosten per dag worden hier mee vermenigvuldigd [23]. Daarmee komen de totale kosten voor palliatieve zorg per patiënt uit op €7.781.

**Tabel 17: kosten levenseinde**

| DBC                              | Weight (N in 2021) | Tariff                    | Source      |
|----------------------------------|--------------------|---------------------------|-------------|
| 990040003                        | 72 (1,79%)         | € 6.233,60                | [17, 22]    |
| 990040007                        | 930 (23,04%)       | € 1.337,20                | [17, 22]    |
| 990040009                        | 3.034 (75,17%)     | € 517,35                  | [17, 22]    |
| Gewogen gemiddelde DBC           |                    | € 808,24                  | Calculation |
| Gewogen gemiddelde DBC per dag   |                    | €808,24/37 dagen = €21,84 |             |
| Verpleging en verzorging per dag |                    | €188,46                   |             |
| Totaal per dag                   |                    | €210,30                   |             |

Omschrijving DBC code: 990040003 = Ziekenhuisopname i.v.m. palliatieve zorg, 990040007 = ≥ 2 consulten/ consultaties op afstand i.v.m. palliatieve zorg, 990040009 = 1 of 2 consulten/ consultaties op afstand i.v.m. palliatieve zorg

### Kosten bijwerkingen

De registratiehouder neemt aan dat kosten die samenhangen met de behandeling van bijwerkingen al zijn geïncorporeerd in de kosten van zorggebruik per gezondheidstoestand of de kosten die samenhangen met de behandeling van brexucel. Hierbij is een uitzondering gemaakt voor cytokine release syndroom (CRS) en deze kosten worden wel apart meegenomen. Deze aanpak is in lijn met een eerdere beoordeling van het Zorginstituut van axi-cel (Yescarta®) bij r/r DLBCL [24]. De incidentie van een CRS van graad 3 of 4 was afgerond 61,76%. Het is voor het Zorginstituut niet goed te achterhalen waar bovengenoemd percentage op is gebaseerd. De registratiehouder geeft aan dat de incidentie van de bijwerking van CRS graad 2 of hoger niet kon worden verkregen uit de ZUMA-2 studie. Om deze reden heeft de registratiehouder hiervoor de studie van Petersohn et al. gebruikt om de incidentie van de bijwerking te verkrijgen (61,8%). Voor alle andere bijwerkingen is de ZUMA-2 data leidend. Hiermee komt dit discussiepunt te vervallen. Daarnaast wordt in de SmpC aangegeven dat patiënten met een graad 2 CRS ook al behandeld worden met tocilizumab. Op dit moment is alleen graad 3 en 4 meegenomen voor de behandeling. Het Zorginstituut verzoekt om een toelichting over bovengenoemde opmerkingen toe te voegen. Voor het berekenen van de kosten wordt aangenomen dat een patiënt twee dagen op de intensive care (IC) ligt, de kosten voor een IC opname zijn afkomstig van de kostenhandleiding [19]. Daarnaast krijgt een patiënt tocilizumab toegediend (4 dosis 8mg/kg op basis 82kg, zonder vial sharing). In het model wordt in totaal €7.380,90 per CRS behandeling meegenomen. De kosten van bijwerkingen worden in het model als eenmalige kosten meegenomen en bedragen  $61,76\% * €7.380,90 = €4.559$ .

### Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

### Mantelzorgkosten

Voor de mantelzorgkosten wordt onderscheid gemaakt in de gezondheidstoestand (**Tabel 18**). Het aantal mantelzorguren zijn gevalideerd door een Nederlandse klinische expert van HOVON. De kosten voor mantelzorg zijn afkomstig uit de kostenhandleiding en bedragen €15,70 per uur [19].

**Tabel 18: Mantelzorgkosten**

| Gezondheidstoestand      | Aantal uren per maand | Bron                         |
|--------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Progressievrij           | 8                     | Klinische expert HOVON [16]. |
| Progressievrij (gezezen) | 0                     |                              |
| Progressie               | 28                    |                              |

### Reiskosten

Voor de reiskosten wordt onderscheid gemaakt in de gezondheidstoestand. In **Tabel 19** wordt een overzicht gegeven van de gebruikte inputwaarden in het model voor het berekenen van de reiskosten. Het gemiddelde aantal bezoeken per gezondheidstoestand is gebaseerd op de hoogste frequentie van het zorggebruik, gezien in **Tabel 16**. Het valt het Zorginstituut op dat het gemiddelde aantal bezoeken per maand van de patiënten in de gezezen gezondheidstoestand van 0,08 niet in het model terug te vinden is. Dit heeft waarschijnlijk weinig effect omdat dit weinig bezoeken per maand zijn. Voor de transparantie ziet het Zorginstituut een korte toelichting van de registratiehouder. De registratiehouder geeft aan dat dit correct is opgemerkt door het Zorginstituut. De registratiehouder heeft dit niet in

het model aangepast omdat er te weinig tijd voor was en het een klein effect heeft op de uitkomst.

**Tabel 19: Reiskosten**

| Parameter  | Value  | Source                 |
|--|--------|------------------------|
| Average distance to health care provider (round trip, km)  | 14     | Kostenhandleiding [19] |
| Percentage of patients who use car                         | 33%    | Assumption             |
| Percentage of patients who use public transport            | 33%    | Assumption             |
| Percentage of patients who use taxi                        | 33%    | Assumption             |
| Car, costs per km  | € 0.21 | Kostenhandleiding [19] |
| Car, Parking costs per visit                               | € 3.37 | Kostenhandleiding [19] |
| Public transport, costs per km                             | € 0.21 | Kostenhandleiding [19] |
| Taxi, costs per km   | € 2.98 | Kostenhandleiding [19] |
| Taxi, basic rate   | € 3.31 | Kostenhandleiding [19] |
| Mean number of visits per month in pre-progression         | 0.50   | Zie <b>Tabel 16</b>    |
| Mean number of visits per month in pre-progression 'cured' | 0.08   | Zie <b>Tabel 16</b>    |
| Mean number of visits per month in post-progression        | 0.75   | Zie <b>Tabel 16</b>    |

#### Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

#### Productiviteitsverliezen

In de basecase zijn productiviteitsverliezen niet meegenomen. De mediane leeftijd van patiënten in de ZUMA-2 studie bedraagt 65 jaar en in de IKNL analyse zijn de patiënten nog wat ouder (73 jaar). Gezien de ernst van de ziekte en dat de pensioensleeftijd in Nederland op 67 jaar ligt, worden deze kosten niet meegenomen in de analyse. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze aanname met name gezien dit patiënten zijn die zich in de derde behandelingslijn bevinden en de hoge ziektelast behorende bij r/r MCL.

#### Indirecte medische kosten

In een scenarioanalyse zijn de indirecte medische kosten door gewonnen levensjaren opgenomen in het model. Hiervoor is gebruik gemaakt van de Practical Application to Include Disease costs (PAID) tool [25]. De kosten die gerelateerd zijn aan non-hodgkin lymfoom zijn niet meegenomen. De registratiehouder heeft deze scenarioanalyse op basis van de nieuwe basecase niet bijgevoegd.

#### Discussie kosten:

- Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk wat er precies met een periode wordt bedoeld (bij de behandeling met brexu-cel), is dit een cyclus? Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder dit toe te lichten. Deze vraag is niet beantwoord door de registratiehouder.
- Het valt het Zorginstituut op dat het gemiddelde aantal bezoeken per maand van de patiënten in de genezen gezondheidstoestand van 0,08 niet in het model terug te vinden is. Dit heeft waarschijnlijk weinig effect omdat dit weinig bezoeken per maand zijn. Voor de transparantie ziet het Zorginstituut een

korte toelichting van de registratiehouder. De registratiehouder geeft aan dat dit correct is opgemerkt door het Zorginstituut. De registratiehouder heeft dit niet in het model aangepast omdat er te weinig tijd voor was en het een klein effect heeft op de uitkomst.

- In het nieuwe dossier zijn de resultaten van de indirecte medische kosten niet toegevoegd aan de scenarioanalyses voor de nieuwe basecase. Dit is voor dit dossier wel zeer relevant gezien er een langere overleving geclaimd wordt door de registratiehouder.

Conclusie kosten: Het Zorginstituut heeft nog enkele discussiepunten voor de registratiehouder wat betreft de kosten.

#### 2.8.4

##### Modelaannames

In **Tabel 20** worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

**Tabel 20: Overzicht van gedane aannames**

| #  | Assumption   |
|----|--|
| 1  | In the absence of a head-to-head study, a comparison of brexu-cel and Dutch SoC was made based on two independent studies: ZUMA-2 and SCHOLAR-2  |
| 2  | As data on PFS was unavailable in SCHOLAR-2, alternative methodologies were used for the estimation of PFS based on the available SCHOLAR-2 OS data and PFS evidence from the literature   |
| 3  | The pre-progression health state includes patients who respond completely or partially to treatment and those who remain in a stable disease state. Equal utility values and resource allocation is applied to all patients in the pre-progression health state                                    |
| 4  | OS estimates are corrected for background mortality under the assumption that the age- and gender-adjusted risk of death from r/r MCL of patients can never be lower than the age- and gender-adjusted mortality risk of the general population  |
| 5  | Patients in pre-progression who live beyond a certain time point ('cure point', default 5 years) may have different costs and utility values compared with before this 'cure point'  |
| 6  | All parametric models for OS and PFS have been calibrated for Dutch general population mortality based on the gender-ratio as observed in ZUMA-2 and the mean age at baseline of ZUMA-2  |
| 7  | The parametric model has been based on data from the full trial period and it is assumed that the survival pattern continues in the same fashion beyond the trial period   |
| 8  | Multiple options for OS and PFS extrapolation curves are included in the model for each treatment option. These are implemented in such a way that PFS equals OS in case PFS becomes larger than OS in terms of absolute survival  |
| 9  | The model assumes that the OS and PFS fitted to the model will hold over the longer term   |
| 10 | Patients who are in PFS for at least 60 months (i.e. 5 years) can be considered 'cured'  |
| 11 | Patients who are 'cured' will only experience death from other causes, based on adjusted Dutch specific population mortality estimates. In the base case a hazard ratio of 1.09 is applied to the background mortality to account for the impact of prior treatments on survival in these patients |
| 12 | Only AEs for brexu-cel are considered. Conservatively, no AEs for SoC are considered   |
| 13 | Health state utilities are assumed to be the same regardless of treatment and do only differ by health state (different utilities for pre-progression < five years, pre-progression 'cured' and progressed).   |
| 14 | For disutilities that could not be identified, a disutility equal to the maximum of the identified non-CRS adverse event disutilities was assumed  |
| 15 | Patients who are 'cured' have the same health state utility as patients in PFS   |
| 16 | Patients who are 'cured' incur only the costs of a yearly haematologist visit  |

| #  | Assumption   |
|----|--|
| 17 | The health state costs are assumed the same regardless of treatment and treatment arm  |
| 18 | Treatment-specific monitoring is assumed included in the health state costs and assumed equal regardless of treatment arm  |
| 19 | Costs for all grade 3 or 4 AEs of brexu-cel other than cytokine release syndrome, are already included in the lump-sum cost and thus not included separately in the model                          |
| 20 | It is assumed that the cost of conditioning chemotherapy is not part of the CAR-T drug acquisition cost and additional drug acquisition costs apply for the conditioning chemotherapy              |
| 21 | No vial sharing is considered in costing of intravenous treatments; thus, wastage is considered  |
| 22 | End of life costs are assumed to be incurred by everyone who dies  |
| 23 | Based on the age of the modelled population and the severity of their disease, it is assumed that these patients no longer work at baseline. Therefore, productivity loss costs are not considered |

## 2.9 Validatie

### 2.9.1 Validatie van de input data

Een klinisch expert van HOVON heeft een input validatie uitgevoerd. Hierbij zijn de volgende gegevens gevalideerd: na welke periode patiënten als genezen kunnen worden beschouwd en hun sterftkans, samenstelling SoC, zorggebruik en kosten. De resultaten hiervan zijn als bron bijgevoegd door de registratiehouder.

### 2.9.2 Technische validatie

De validatie van het model is uitgevoerd door een gezondheidseconoom van IQVIA en was niet betrokken bij het schrijven van het dossier of het omzetten van het internationale model naar de Nederlandse situatie. De registratiehouder heeft een technisch validatie rapport van het economische model bijgevoegd.

## 2.10 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

### 2.10.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)

In bijlage 1 worden de geïncludeerde parameters in de DSA gepresenteerd.

### 2.10.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

In bijlage 2 worden de geïncludeerde parameters en de bijbehorende kansverdelingen in de PSA gepresenteerd.

### 2.10.3 Scenarioanalyses

De scenarioanalyses die zijn uitgevoerd zijn schematisch weergegeven in **Tabel 21**. Het Zorginstituut verzoekt nog scenarioanalyses waarin een van de basecase parametrische modellen gelijk blijft, om zo het effect van een variatie in een scenario beter te begrijpen. Daarnaast mist op dit moment bijvoorbeeld een Log-normal MCM met een weibull of een exponential MCM met een exponential. Daarnaast mist, zoals eerder in de tekst benoemd, de scenarioanalyses waarin alternatieve lagere utiliteiten zijn getoetst. De registratiehouder heeft in het dossier de verzoeken van het Zorginstituut toegevoegd aan de scenarioanalyses. Dit punt komt hiermee te vervallen.

### Tabel 21: Scenarioanalyses

|             |   |                           |
|-------------|---|---------------------------|
| Scenario    | Alternative ZUMA-2 survival distributions and SCHOLAR-2 survival distributions/parameters   |                           |
|             | ZUMA-2 OS/PFS distribution  | SCHOLAR-2 OS distribution |
| Base case   | Log-normal MCM  | Weibull                   |
| 1           | Log-normal MCM  | Log-logistic              |
| 2           | Log-normal MCM  | Exponential               |
| 3           | Exponential MCM   | Weibull                   |
| 4           | Log-logistic MCM  | Weibull                   |
| 5           | Log-normal standard   | Weibull                   |
| 6           | Exponential standard  | Weibull                   |
| 7           | Gompertz standard   | Log-logistic              |
| 8           | Weibull standard  | Exponential               |
| Scenario    | SCHOLAR-2 PFS variation   |                           |
| 9           | SCHOLAR-2 PFS HR 0.582 (-20%)   |                           |
| 10          | SCHOLAR-2 PFS HR 0.872 (+20%)   |                           |
| 11          | SCHOLAR-2 PFS HR 0.001 (i.e., no PFS)   |                           |
| 12          | SCHOLAR-2 PFS HR 1.0 (i.e., PFS equals OS)  |                           |
| Scenario 13 | SCHOLAR-2 data matched to ZUMA-2 ITT population (Weibull)   |                           |
| Scenario 14 | ZUMA-2 safety population (Exponential MCM)  |                           |
| Scenario    | Alternative 'cure points'   |                           |
| 15          | 'Cure point' at 24 months   |                           |
| 16          | 'Cure point' at 120 months  |                           |
| 17          | 'Cure point' at 600 months (i.e., no 'cure')  |                           |
| Scenario 18 | HR of 1.18 for cured patients (compared to the general population)  |                           |
| Scenario 19 | Mortality of 'cured' patients equal to Dutch general population mortality   |                           |
| Scenario 20 | Dutch general population utility (0.869) for 'cured' patients   |                           |
| Scenario 21 | Testing lower utility values for pre-progression and pre progression (cured) -20% (0.8)   |                           |
| Scenario 22 | Health state utilities from NICE ibrutinib technology appraisal   |                           |
| Scenario 23 | Excluding retreatment costs for brexu-cel   |                           |
| Scenario 24 | Using the leukapheresis, hospitalization, administration, follow-up and monitoring costs for brexu-cel as in the preliminary dossier for brexu-cel and the ZIN assessment report for the re-evaluation of axi-cel |                           |
| Scenario 25 | Using higher costs for bridging chemotherapy (€8,765 = a factor 20 higher)  |                           |
| Scenario 26 | Inclusion of healthcare costs of unrelated illness  |                           |

#### 2.10.4

##### *Value Of Information (VOI) analyse*

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van brexu-cel. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALY's verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. Het risico van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en

vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALY's en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses: Het Zorginstituut heeft geen verdere opmerkingen bij de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses.

## 2.11

### Literatuurstudie

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van Medline, Embase en Cochrane op 13 februari 2019. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften, waaronder: American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Hematology (ASH), European Hematology Association (EHA) en International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR Annual International and Annual European Congress). Daarnaast is gezocht naar internationale data bij andere HTA organisaties zoals NICE.

In **Tabel 22** zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de studie die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag (pivotal studie).



**Tabel 22: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

| <i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]</i>           | <i>onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>                      | <i>patiënten</i> |  | <i>interventie en controle</i>                                  | <i>follow-upduur</i>   | <i>belangrijkste uitkomstmaten</i>                               |
|--|---|------------------|--|---|--|--|
|  |   | <i>aantal</i>    | <i>kenmerken</i>   |   |  |  |
| Wang et al. 2019 (ZUMA-2) [6]                                      | Single-arm, multicenter, open label, fase 2 [ITT]                         | N=74             | Gem. 64 jaar, 100% ECOG PS 0-1, mediaan 3 eerdere behandellijnen | Conditionerende chemotherapie en brexu-cel. Geen controlegroep. | 26,0   | Primair: ORR<br>Secundair: responsduur, PFS, OS en incidentie AE |
| Petersohn et al. 2022 Europese chart-review studie (SCHOLAR-2) [7] | Retrospectieve, observationele multicenter studie met patient level data. | N=59             | Gem. 64 jaar, 100% ECOG 0-1. Mediaan 3 eerdere behandellijnen    | Behandelopties gebruikt in dagelijkse praktijk                  | Niet specifiek gerapporteerd maar tenminste 12 maanden potentiële FU | OS   |



### 3 Resultaten farmaco-economische evaluatie

#### 3.1 Ziektebelasting

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektebelasting (**Tabel 23**) voor de huidige patiëntgroep. De ziektebelasting is berekend met de proportional shortfall methode. Omdat de ziektebelasting tussen de 0,71 en 1,0 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per QALY relevant bij deze aandoening.

**Tabel 23: Berekening ziektebelasting van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer.**

|  |             |
|--|-------------|
| Resterende QALYs met standaard behandeling                   | 2,02        |
| QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht) | 16,75       |
| Absoluut QALY verlies (fair innings)                         | 14,73       |
| <b>Proportional shortfall</b>                                | <b>0,88</b> |

#### 3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met brexu-cel resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van SoC (zie **Tabel 24**). Het verschil in effecten wordt voornamelijk veroorzaakt doordat patiënten in de brexu-cel arm langer in leven blijven vergeleken met de SoC arm. Daarnaast bevinden meer patiënten zich in de PFS gezondheidstoestand, wat gepaard gaat met hogere utiliteiten.

**Tabel 24: Incrementele effecten van behandeling met brexu-cel versus SoC, discontering 1,5%**

|                            | Brexu-cel | SoC  | incrementeel |
|----------------------------|-----------|------|--------------|
| Gewonnen levensjaren (LYG) | 8,38      | 2,38 | 6,00         |
| QALYs                      | 6,92      | 1,94 | 4,98         |

#### 3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met brexu-cel resulteert in € 505.160 extra kosten (verdisconteerd). Zie **Tabel 25** voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. De extra kosten worden hoofdzakelijk veroorzaakt door de kosten rondom brexu-cel. Dit zijn onder andere de kosten van aferese, brexu-cel en behandelingen rondom toediening van brexu-cel zoals conditionerende chemotherapie.

**Tabel 25: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van brexu-cel versus SoC, discontering 4%**

|                     | Brexu-cel | SoC      | incrementeel |
|---------------------|-----------|----------|--------------|
| Behandelkosten      | € 503,506 | € 19,623 | € 483,883    |
| Kosten zorggebruik  | € 19,569  | € 11,104 | € 8,465      |
| Kosten levenseinde  | € 5,829   | € 7,221  | -€ 1,393     |
| Kosten bijwerkingen | € 4,559   | € 0      | € 4,559      |

|                      |                  |                 |                  |
|----------------------|------------------|-----------------|------------------|
| Mantelzorgkosten     | € 15,918         | € 6,272         | € 9,646          |
| Reiskosten           | € 861            | € 298           | € 563            |
| <b>Totale kosten</b> | <b>€ 549,381</b> | <b>€ 44,220</b> | <b>€ 505,160</b> |

### 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): € 84.140 per LYG en € 101.448 per QALY ten opzichte van SoC (zie **Tabel 26**).

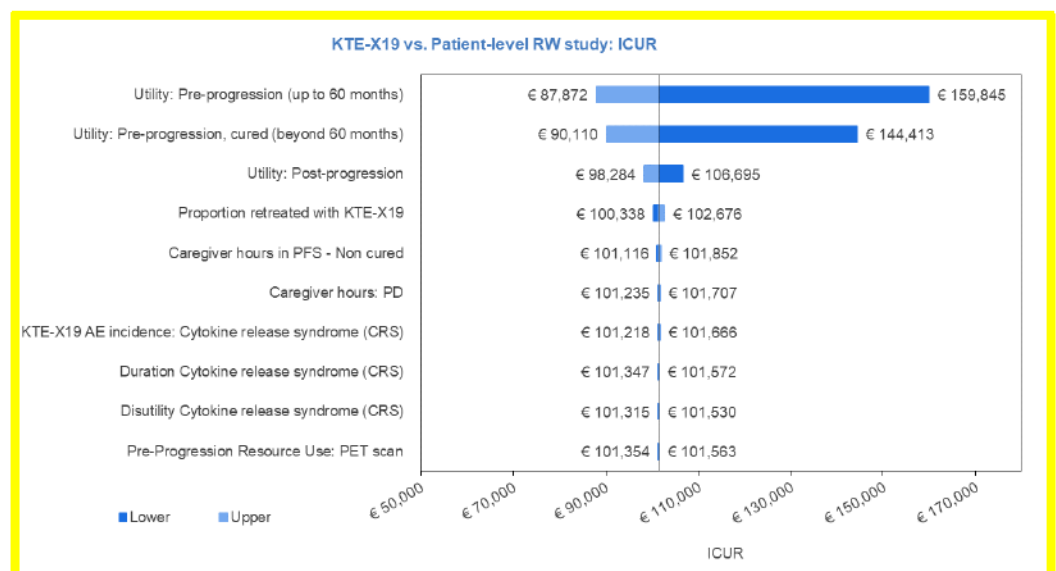
**Tabel 26: Incrementele kosteneffectiviteit van brexu-cel versus SoC**

|   |                |
|---|----------------|
| Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)                               | € 84.140/LYG   |
| Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) | € 101.448/QALY |

### 3.5 Gevoeligheidsanalyses

#### 3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Bijlage 1 geeft de parameters weer die zijn gebruikt in de univariate gevoeligheidsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder. **Figuur 8** geeft de resultaten weer in de vorm van een tornadodiagram met de parameters die de meeste invloed op de ICER hebben. De univariate gevoeligheidsanalyse laat zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de utiliteiten in de progressievrije, progressievrije (gezenen) en progressie gezondheidstoestand.

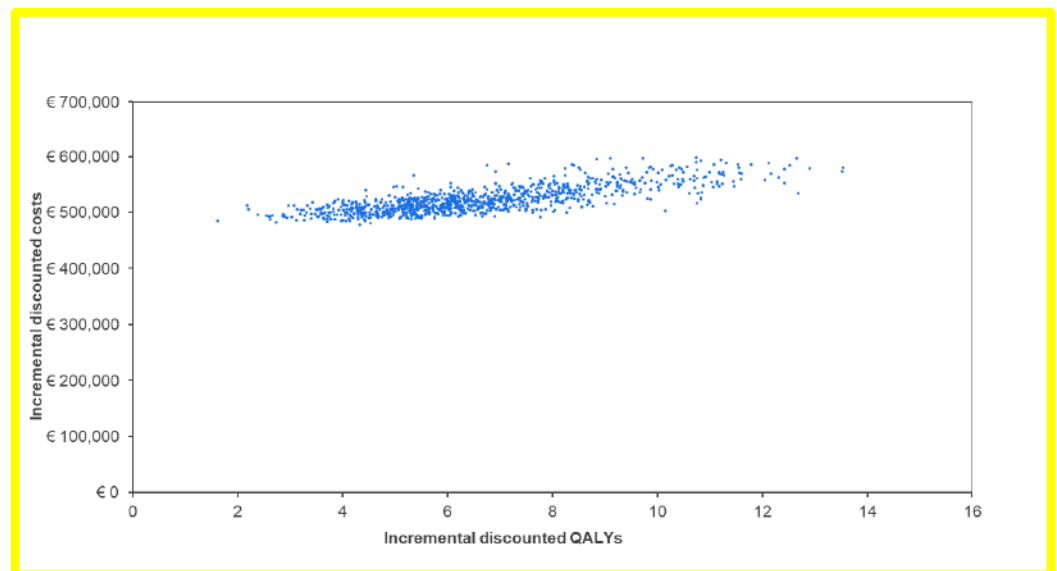


**Figuur 8: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.**

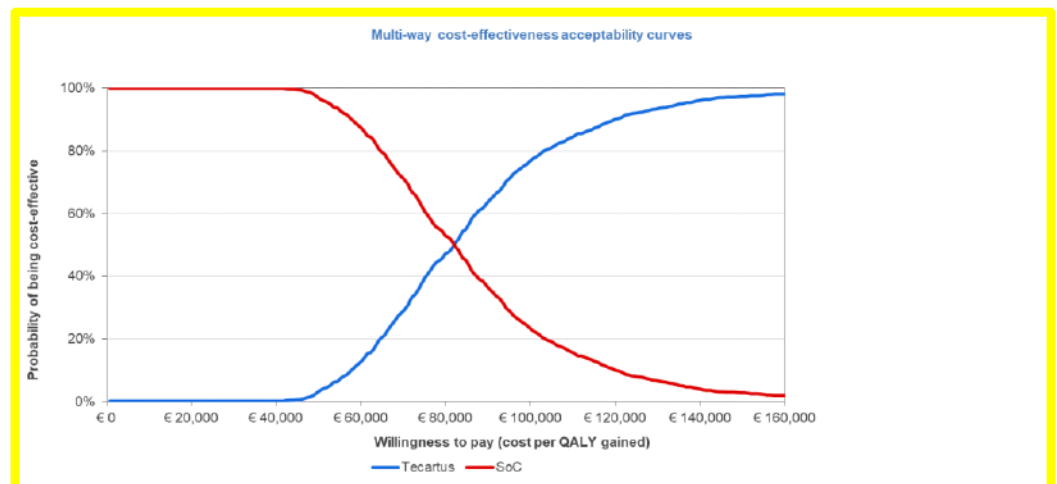
#### 3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

**Figuur 9** en **Figuur 10** geven de resultaten van de PSA ten opzichte van SoC weer. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is de kans dat brexu-cel kosteneffectief is ongeveer 47%. De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zijn niet geüpdatet voor de nieuwe distributie in de basecase

door de registratiehouder. De ICER van 1.000 simulaties die de registratiehouder deed komen uit rond de €79.306 per QALY uit. Dit is een erg groot verschil met de deterministische ICER van €101.448 per QALY. De PSA is op dit moment niet bruikbaar.



**Figuur 9: Incrementele kosten en effecten van brexu-cel ten opzichte van SoC: PSA met 1.000 simulaties.**



**Figuur 10: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen brexu-cel en SoC (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties).**

### 3.5.3

#### Scenarioanalyses

In **Tabel 27** staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Het valt hierbij op dat als de uitkomsten van de drie scenario's met standaard distributies worden bekeken, hierbij de ICER flink toeneemt. De ICER varieert bij deze drie combinaties van standaard distributies tussen de €133.191 en €322.097, met een basecase ICER uitgaande van MCM van €87.633.

Daarnaast heeft het Zorginstituut op basis van deze uitkomsten nog een vraag. Het valt op dat het verschil tussen scenario 15 (cure point at 600 months) en de

basecase zeer klein is. Zo blijven de incrementele gewonnen levensjaren en QALY's exact gelijk en is er slechts een kleine toename in de kosten te zien wat alleen wordt veroorzaakt door de kosten van ziektemanagement. Dit wekt de suggestie dat er nog iets van de genezingsassumptie in het model aanwezig is. Het Zorginstituut wil dat de registratiehouder dit toelicht. Op dit moment is dit punt in het model niet transparant. Het Zorginstituut verwacht in deze situatie eerder een uitkomst die meer richting de uitkomst van de standaard parametrische modellen gaat. In deze modellen wordt namelijk ook geen genezing aangenomen. De registratiehouder geeft aan dat de genezingsassumptie data gedreven is, dit kan niet manueel worden aangepast. Het tijds punt kan wel worden aangepast, dit bepaalt alleen op welk moment de kosten en utiliteiten van PFS overgaan op PFS genezen. Het tijds punt heeft dus geen invloed op de overleving in het model. Omdat de utiliteiten voor PFS en PFS genezen gelijk zijn heeft dit punt geen invloed op de QALY's. Gezien de genezingsassumptie data gedreven is, blijft het onduidelijk waarom het model ongewijzigd is gebleven terwijl er nieuwe data beschikbaar is.

In het nieuwe dossier zijn de resultaten van de indirecte medische kosten niet toegevoegd aan de scenarioanalyses. Dit is voor dit dossier wel zeer relevant.

**Tabel 27: Resultaten scenarioanalyse**

| Scenario  | Δ LYs | Δ QALYs | Δ costs   | ICER (€/QALY) | Diff. vs. base case |
|---|-------|---------|-----------|---------------|---------------------|
| Base case analysis  | 6.00  | 4.98    | € 505,160 | € 101,448     | 0.0%                |
| 1. ZUMA-2 OS/PFS Log-normal MCM; SCHOLAR-2 OS Log-logistic    | 5.00  | 4.18    | € 497,674 | € 119,103     | +17.4%              |
| 2. ZUMA-2 OS/PFS Log-normal MCM; SCHOLAR-2 OS Exponential     | 6.34  | 5.25    | € 507,037 | € 96,666      | -4.7%               |
| 3. ZUMA-2 OS/PFS Exponential MCM; SCHOLAR-2 OS Weibull        | 7.06  | 5.82    | € 510,102 | € 87,662      | -13.6%              |
| 4. ZUMA-2 OS/PFS Log-logistic MCM; SCHOLAR-2 OS Weibull       | 6.35  | 5.26    | € 506,447 | € 96,281      | -5.1%               |
| 5. ZUMA-2 OS/PFS Log-normal standard; SCHOLAR-2 OS Weibull    | 4.30  | 3.41    | € 511,613 | € 150,215     | +48.1%              |
| 6. ZUMA-2 OS/PFS Exponential standard; SCHOLAR-2 OS Weibull   | 2.03  | 1.56    | € 503,504 | € 322,097     | +217.5%             |
| 7. ZUMA-2 OS/PFS Gompertz standard; SCHOLAR-2 OS Log-logistic | 4.55  | 3.76    | € 500,363 | € 133,191     | +31.3%              |
| 8. ZUMA-2 OS/PFS Weibull standard; SCHOLAR-2 OS Exponential   | 3.61  | 2.82    | € 510,838 | € 181,060     | +78.5%              |
| 9. SCHOLAR-2 PFS HR 0.582 (-20%)                              | 6.00  | 5.02    | € 505,181 | € 100,599     | -0.8%               |
| 10. SCHOLAR-2 PFS HR 0.872 (+20%)                             | 6.00  | 4.94    | € 505,472 | € 102,413     | +1.0%               |
| 11. SCHOLAR-2 PFS HR 0.001 (no PFS)                           | 6.00  | 5.16    | € 515,112 | € 99,913      | -1.5%               |
| 12. SCHOLAR-2 PFS HR 1.0 (PFS equals OS)                      | 6.00  | 4.90    | € 505,948 | € 103,334     | +1.9%               |
| 13. SCHOLAR-2 matched dataset (Weibull)                       | 6.00  | 4.98    | € 506,594 | € 101,669     | +0.2%               |
| 14. ZUMA-2 safety population (Lognormal MCM)                  | 7.43  | 6.12    | € 511,926 | € 83,608      | -17.6%              |
| 15. 'Cure point' at 24 months                                 | 6.00  | 4.98    | €         | €             | -0.6%               |

| Scenario  | Δ LYs | Δ QALYs | Δ costs   | ICER (€/QALY) | Diff. vs. base case |
|---|-------|---------|-----------|---------------|---------------------|
|   |       |         | 502,137   | 100,841       |                     |
| 16. 'Cure point' at 120 months  | 6.00  | 4.98    | € 510,304 | € 102,481     | +1.0%               |
| 17. 'Cure point' at 600 months (i.e., no 'cure')  | 6.00  | 4.98    | € 519,048 | € 104,238     | +2.7%               |
| 18. SMR of 1.18 for cured patients (compared to the general population)   | 5.88  | 4.87    | € 505,163 | € 103,753     | +2.3%               |
| 19. Mortality of 'cured' patients equal to Dutch general population mortality   | 6.14  | 5.10    | € 505,156 | € 99,057      | -2.4%               |
| 20. Average Dutch general population utility (0.869) for 'cured' patients   | 6.00  | 5.06    | € 505,160 | € 99,897      | -1.5%               |
| 21. Testing lower utility values for preprogression and pre progression (cured) -20% (0.8)  | 6.00  | 4.71    | € 505,160 | € 107,244     | +5.7%               |
| 22. Health state utilities from NICE ibrutinib technology appraisal   | 6.00  | 4.56    | € 505,160 | € 110,787     | +9.2%               |
| 23. Exclude Tecartus retreatment costs  | 6.00  | 4.98    | € 478,621 | € 96,119      | -5.3%               |
| 24. Using the leukapheresis, hospitalization, administration, follow-up and monitoring costs for Tecartus as in the preliminary dossier | 6.00  | 4.98    | € 470,188 | € 94,425      | -6.9%               |
| 25. Using higher costs for bridging chemotherapy (€8,765 = a factor 20 higher)  | 6.00  | 4.98    | € 513,487 | € 103,121     | +1.6%               |

### 3.5.4

#### Value Of Information (VOI) analyse

De kans dat brexu-cel bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY kosteneffectief is 34% (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kan worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor brexucabtagene autoleucel bedraagt de populatie EVPI €22.432.357na 15 jaar (**Tabel 28**). Derhalve bestaat er bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY naar verwachting een substantieel risico om een beslissing te nemen die niet kosteneffectief zal zijn. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is er namelijk veel onzekerheid over de kosteneffectiviteit van brexu-cel. Het is belangrijk om te realiseren dat niet alle onzekerheden in de PSA zijn gereflecteerd (bijvoorbeeld structurele onzekerheid), en dat de EVPI de impact van deze onzekerheden dus niet reflecteert. Daarnaast dient vermeld te worden dat deze EVPI conditioneel is op de huidige ICER, en dus de huidige prijs van brexu-cel in het model.

**Tabel 28: Resultaten van de VOI analyse, populatie EVPI curve**

| Lifetime of the technology | PEVPI       |
|----------------------------|-------------|
| 1                          | € 1,939,991 |
| 2                          | € 3,805,367 |
| 3                          | € 5,598,998 |
| 4                          | € 7,323,644 |

| <b>Lifetime of the technology</b> | <b>PEVPI</b> |
|-----------------------------------|--------------|
| 5                                 | € 8,981,956  |
| 6                                 | € 10,576,488 |
| 7                                 | € 12,109,691 |
| 8                                 | € 13,583,925 |
| 9                                 | € 15,001,457 |
| 10                                | € 16,364,470 |
| 11                                | € 17,675,058 |
| 12                                | € 18,935,239 |
| 13                                | € 20,146,952 |
| 14                                | € 21,312,061 |
| 15                                | € 22,432,357 |



## 4 Discussie en Conclusies

### Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is, en dat de uitkomsten van de analyse onvoldoende zijn voor besluitvorming.

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden hieronder genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen:

- Er is een redelijk verschil tussen het survival percentage van OS en PFS. De registratiehouder geeft aan dat dit klinisch aannemelijk is omdat patiënten met progressie nog steeds een langdurige respons kunnen hebben voor de algehele overleving. De beroepsgroep geeft aan dat het niet waarschijnlijk is dat patiënten met progressie na brexu-cel nog een lange overleving hebben. Dit is een inconsistentie tussen het model en de klinische praktijk in het voordeel van de brexu-cel arm.
- De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zijn niet geüpdatet voor de nieuwe distributie in de basecase door de registratiehouder. De ICER van 1.000 simulaties die de registratiehouder deed komen rond de €79.306 per QALY uit. Dit is een erg groot verschil met de deterministische ICER van €101.448 per QALY. Bij het opnieuw runnen van deze analyse blijft de uitkomst steeds rondom de referentiewaarde van €80.000 per QALY. De PSA is op dit moment niet bruikbaar.
- In het nieuwe dossier zijn de resultaten van de indirecte medische kosten niet toegevoegd aan de scenarioanalyses voor de nieuwe basecase. Dit is voor dit dossier wel zeer relevant gezien er een langere overleving geclaimd wordt door de registratiehouder.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- Bij het uitvoeren van een indirecte vergelijking op basis van niet gerandomiseerde studies, is er altijd sprake van onzekerheid door onbekende of niet gemeten factoren die mogelijk de uitkomst kunnen beïnvloeden maar niet zijn meegenomen in het model. Dit zorgt voor een grote onzekerheid, en is daarom inferieur aan een directe vergelijking.

Daarnaast is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Het Zorginstituut vindt het niet rechtvaardig om in de basecase uit te gaan van genezing, en dus een mixture cure model. Het Zorginstituut wil dat in de basecase uit wordt gegaan van een standaard PSM zonder genezingsassumptie. Dit dient aangepast te worden door de registratiehouder. Het mixture cure model met genezingsassumptie kan wel in een scenario toegevoegd worden om het effect hiervan op de ICER te laten zien. De keuze van de registratiehouder om uit te gaan van een mixture cure model wordt

gedreven door de validatie van experts, aannemelijke cure fracties op basis van eerdere ervaring met een CAR-T in de DLBCL setting en het gebruik van eenzelfde soort model bij de herbeoordeling van axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta®) bij behandeling van DLBCL. Hierbij wil het Zorginstituut benadrukken dat de twee ziektes wel degelijk van elkaar verschillen zoals eerder benoemd, en het de vraag oproept of DLBCL wel generaliseerbaar is voor MCL. In de NICE beoordeling van brexu-cel in r/r MCL wordt aangegeven dat klinische experts een follow-up van 3 jaar nodig achten om te spraken van betrouwbaar bewijs voor genezing. Gezien er nu follow-up data van iets meer dan 2 jaar (26 maanden) beschikbaar is, brengt dit veel onzekerheid met zich mee. Voor de beoordeling van axi-cel was er iets meer dan 3 jaar follow-up data beschikbaar. Tevens wordt in het farmacotherapeutische dossier niet uitgegaan van een curatie.

De registratiehouder geeft aan het op dit punt niet eens te zijn met het Zorginstituut. Er wordt aangegeven dat er recent een data update van ZUMA-2 is gepubliceerd met een mediane follow up van 35,6 maanden (bijna 3 jaar). Echter is deze data niet meegenomen in het kosteneffectiviteitsmodel. Op dit moment wordt de hele kosteneffectiviteitsanalyse dus uitgevoerd op basis van de data van 26 maanden. De registratiehouder heeft de data alleen beschrijvend toegevoegd aan het dossier, de figuren, tabellen en model zijn niet geüpdatet met deze nieuwe data. Juiste implementatie van de nieuwe data in het model en het dossier is noodzakelijk voor de beoordeling. Het Zorginstituut blijft derhalve bij het standpunt dat er met deze data (mediane FU 26 maanden) waarop het kosteneffectiviteitsmodel is gebaseerd, geen curatie geclaimd kan worden. Het is dan ook niet duidelijk voor het Zorginstituut waarom deze data niet zijn meegenomen in het model.

- De OS data van de ZUMA-2 studie is nog immatuur en wordt met deze follow-up van 26 maanden nog niet bereikt. In de nieuwe data cutoff is de OS wel bereikt (mediaan 47,4 maanden), echter zijn deze data zoals eerder genoemd niet toegevoegd aan de analyse. Daarnaast is de PFS niet verzameld in de SCHOLAR-2 studie, deze wordt geschat op basis van een HR. Dit brengt onzekerheid met zich mee aangezien data worden geëxtrapoleerd naar een tijdshorizon van 50 jaar.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 15-08-2022*

## 5 Literatuur

1. EMA. Summary of Product Characteristics Tecartus (autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells). 2020.
2. Leukemia en lymphoma society. Mantle cell lymphoma facts. 2014.
3. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Mantelcellymfoom 2021 [Available from: <https://iknl.nl/kankersoorten/hemato-oncologie/nkr-cijfers/mcl>].
4. Dinmohamed A.G. Outcomes of MCL patients after ibrutinib - A population-based study. 2021.
5. Gilead. Notulen van een validatie met drie Nederlandse klinische experts van de Nederlandse behandelpraktijk anno 2021 van volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. 2022.
6. Wang ML, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19, an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, in patients (Pts) with relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL): results of the phase 2 ZUMA-2 study. *Blood*. 2019;134:754.
7. Petersohn S, Salles G, Wang M. Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. 2022.
8. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report Tecartus. 2020.
9. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(27):3059.
10. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;JCO. 21.02370.
11. National Institute for Health and Care Excellence. TA677: Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma. 2021.
12. Gilead. ZUMA-2 MCL advisory board and 1x1 interviews summary findings. 2020.
13. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014;32(10):1066-73.
14. Gilead. Notulen van een validatie met een Nederlandse klinische expert ten behoeve van de budgetimpact- en farmaco-economische analyse voor Tecartus voor behandeling volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer.; 2022.
15. Oluwole OO, Jansen JP, Lin VW, Chan K, Keeping S, Navale L, et al. Comparing efficacy, safety, and preinfusion period of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel in relapsed/refractory large B cell lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020;26(9):1581-8.
16. Gilead. Notulen van een validatie met een Nederlandse klinische expert ten behoeve van de budgetimpact- en farmaco-economische analyse voor Tecartus® voor de behandeling van volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. Data on File. 2022.

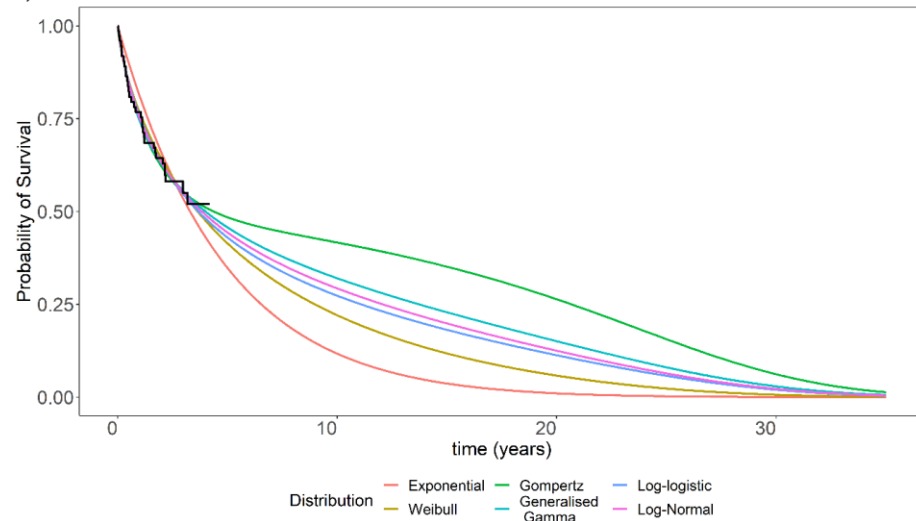
17. Erasmus MC. Passanten Prijslijst. 2022.
18. Franken MG, Kanters TA, Coenen JL, de Jong P, Koene HR, Lugtenburg PJ, et al. Potential cost savings owing to the route of administration of oncology drugs: a microcosting study of intravenous and subcutaneous administration of trastuzumab and rituximab in the Netherlands. *Anti-cancer drugs*. 2018;29(8):791-801.
19. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, Kanters T, Tan SS. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg In opdracht van Zorginstituut Nederland Geactualiseerde versie. 2015.
20. Star-shl. Tarieven laboratoriumdiagnostiek 2022 [cited 17 February 2022. Available from: <https://www.star-shl.nl/patient/tarieven/?tariefgroep=laboratoriumdiagnostiek>.
21. Holtzer-Goor KM, Bouwmans-Frijters CA, Schaafsma MR, de Weerd O, Joosten P, Posthuma EF, et al. Real-world costs of chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands. *Leuk Res*. 2014;38(1):84-90.
22. Nederlandse Zorgautoriteit. Open data van de Nederlandse Zorgautoriteit [cited 17 February 2022. Available from: <https://www.opendisdata.nl/>.
23. Bennett MI, Ziegler L, Allsop M, Daniel S, Hurlow A. What determines duration of palliative care before death for patients with advanced disease? A retrospective cohort study of community and hospital palliative care provision in a large UK city. *BMJ Open*. 2016;6(12):e012576.
24. Zorginstituut Nederland. Advies herbeoordeling sluisgeneesmiddel axicabtagene ciloleucl (Yescarta®). 2021.
25. van Baal PH, Wong A, Slobbe LC, Polder JJ, Brouwer WB, de Wit GA. Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(3):175-87.

BIJLAGE 1: scenarioanalyse – extrapolatie standaard parametrische modellen

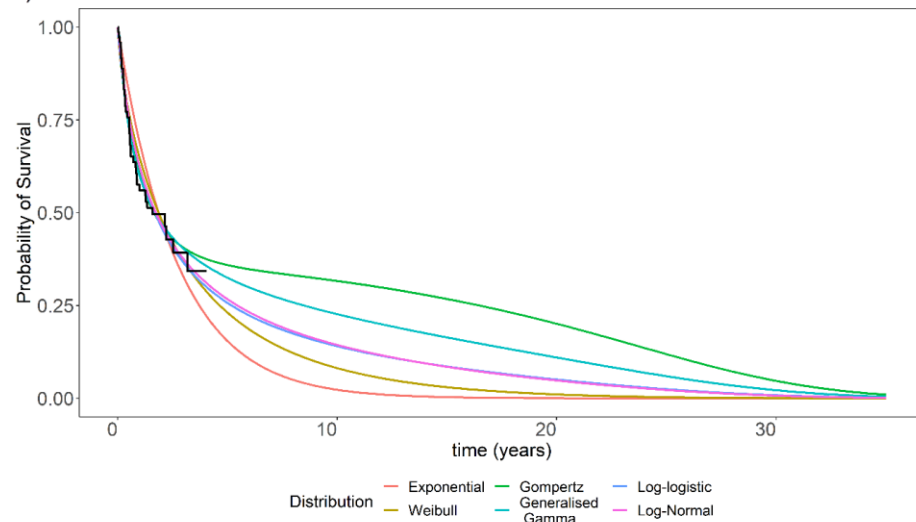
In deze bijlage worden de uitkomsten van de extrapolatie op basis van standaard parametrische modellen weergegeven. De registratiehouder neemt in een scenarioanalyse de Gompertz (meest optimistisch), lognormaal (gemiddeld) en Weibull distributies (meest pessimistisch) mee.

**Figuur bijlage 1: resultaten standaard parametrische modellen voor OS en PFS (ZUMA-2 ITT)**

a) OS



b) PFS



The black lines on these graphs represent the Kaplan-Meier curves.

**Tabel bijlage 1: Statistische fit voor OS**

| Distribution | Parameter | Value                   | AIC   | BIC   |
|--------------|-----------|-------------------------|-------|-------|
| Exponential  | Log Rate  | -4.10<br>(-4.47, -3.74) | 327.3 | 331.9 |
| Gen gamma    | mu        | 3.64<br>(1.75,5.53)     | 325.7 | 334.9 |
|              | Log Sigma | 0.83<br>(0.36,1.3)      |       |       |

| Distribution      | Parameter        | Value                               | AIC          | BIC          |
|-------------------|------------------|-------------------------------------|--------------|--------------|
|                   | Q                | -0.48<br>(-2.94,1.98)               |              |              |
| <b>Gompertz</b>   | <b>Scale</b>     | <b>-0.04</b><br><b>(-0.08,0)</b>    | <b>323.7</b> | <b>330.6</b> |
|                   | <b>Shape</b>     | <b>0.03</b><br><b>(0.01,0.05)</b>   |              |              |
| Log-logistic      | Log Shape        | -0.17<br>(-0.5,0.16)                | 324.5        | 331.4        |
|                   | Log Scale        | 3.89<br>(3.28,4.51)                 |              |              |
| <b>Log-normal</b> | <b>mu</b>        | <b>3.95</b><br><b>(3.27,4.63)</b>   | <b>323.9</b> | <b>330.8</b> |
|                   | <b>Log Sigma</b> | <b>0.73</b><br><b>(0.42,1.04)</b>   |              |              |
| <b>Weibull</b>    | <b>Log Shape</b> | <b>-0.32</b><br><b>(-0.66,0.02)</b> | <b>325.4</b> | <b>332.3</b> |
|                   | <b>Log Scale</b> | <b>4.37</b><br><b>(3.75,4.99)</b>   |              |              |

Tabel bijlage 1: Statistische fit voor PFS

| Distribution      | Parameter        | Value                                 | AIC          | BIC          |
|-------------------|------------------|---------------------------------------|--------------|--------------|
| Exponential       | Log Rate         | -3.5<br>(-3.83, -3.18)                | 344.2        | 348.8        |
| Gen gamma         | mu               | 2.10<br>(0.83,3.37)                   | 336.4        | 345.7        |
|                   | Log Sigma        | 0.59<br>(0.26,0.91)                   |              |              |
|                   | Q                | -1.38<br>(-3.04,0.29)                 |              |              |
| <b>Gompertz</b>   | <b>Scale</b>     | <b>-0.06</b><br><b>(-0.1, -0.02)</b>  | <b>336.8</b> | <b>343.7</b> |
|                   | <b>Shape</b>     | <b>0.06</b><br><b>(0.03,0.08)</b>     |              |              |
| Log-logistic      | Log Shape        | -0.07<br>(-0.34,0.21)                 | 338.5        | 345.4        |
|                   | Log Scale        | 3.05<br>(2.56,3.55)                   |              |              |
| <b>Log-normal</b> | <b>mu</b>        | <b>3.08</b><br><b>(2.57,3.59)</b>     | <b>336.8</b> | <b>343.7</b> |
|                   | <b>Log Sigma</b> | <b>0.58</b><br><b>(0.31,0.84)</b>     |              |              |
| <b>Weibull</b>    | <b>Log Shape</b> | <b>-0.29</b><br><b>(-0.58, -0.01)</b> | <b>341.6</b> | <b>348.5</b> |
|                   | <b>Log Scale</b> | <b>3.64</b><br><b>(3.17,4.11)</b>     |              |              |

**Tabel bijlage 1: Uitkomsten standaard modellen in overleving OS en PFS**

| Outcomes |                | Exponential | Generalized Gamma | Gompertz   | Log-logistic | Log-Normal | Weibull     |             |
|----------|----------------|-------------|-------------------|------------|--------------|------------|-------------|-------------|
| OS       | Median (years) | 3.3         | 4.0               | <b>4.4</b> | 3.7          | <b>3.8</b> | <b>3.7</b>  |             |
|          | Survival %     | 2-year      | 65.8              | 62.8       | <b>62.1</b>  | 63.2       | <b>63.1</b> | <b>64.2</b> |
|          |                | 5-year      | 34.8              | 45.7       | <b>48.5</b>  | 43.0       | <b>44.4</b> | <b>41.5</b> |
|          |                | 10-year     | 11.7              | 32.0       | <b>41.6</b>  | 27.3       | <b>29.3</b> | <b>22.1</b> |
|          |                | 20-year     | 1.0               | 15.1       | <b>26.4</b>  | 11.3       | <b>12.5</b> | <b>5.8</b>  |
|          |                | 30-year     | 0.0               | 2.9        | <b>6.2</b>   | 2.0        | <b>2.2</b>  | <b>0.6</b>  |
| PFS      | Median (years) | 1.8         | 1.7               | <b>1.7</b> | 1.7          | <b>1.8</b> | <b>1.8</b>  |             |
|          | Survival %     | 2-year      | 47.6              | 47.1       | <b>46.6</b>  | 46.1       | <b>46.8</b> | <b>48.2</b> |
|          |                | 5-year      | 15.5              | 32.5       | <b>35.9</b>  | 25.7       | <b>26.7</b> | <b>23.1</b> |
|          |                | 10-year     | 2.3               | 22.7       | <b>31.6</b>  | 14.0       | <b>14.4</b> | <b>8.1</b>  |
|          |                | 20-year     | 0.0               | 11.0       | <b>20.1</b>  | 5.1        | <b>4.8</b>  | <b>1.1</b>  |
|          |                | 30-year     | 0.0               | 2.2        | <b>4.7</b>   | 0.8        | <b>0.7</b>  | <b>0.1</b>  |

## BIJLAGE 2: parameters DSA

| Parameter  | Base case | Lower limit | Upper limit |
|--|-----------|-------------|-------------|
| Pre-Progression Resource Use: Full blood count           | 0.500     | 0.324       | 0.714       |
| Pre-Progression Resource Use: CT scan                    | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Pre-Progression Resource Use: PET scan                   | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Pre-Progression Resource Use: Lactate dehydrogenase      | 0.330     | 0.214       | 0.471       |
| Pre-Progression Resource Use: Lymphocyte counts          | 0.500     | 0.324       | 0.714       |
| Pre-Progression Resource Use: Bone Marrow Exam           | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Pre-Progression Resource Use: Office visit               | 0.500     | 0.324       | 0.714       |
| Pre-Progression Resource Use: Inpatient stay             | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Pre-Progression Resource Use: Biopsy                     | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Pre-Progression Resource Use: Blood transfusion          | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Pre-Progression Cured: Resource Use: Office visit        | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Post Progression Resource Use: Full blood count          | 0.750     | 0.485       | 1.071       |
| Post Progression Resource Use: CT scan                   | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Post Progression Resource Use: PET scan                  | 0.080     | 0.052       | 0.114       |
| Post Progression Resource Use: Lactate dehydrogenase     | 0.420     | 0.272       | 0.600       |
| Post Progression Resource Use: Lymphocyte counts         | 0.750     | 0.485       | 1.071       |
| Post Progression Resource Use: Platelet infusion         | 0.170     | 0.110       | 0.243       |
| Post Progression Resource Use: Office visit              | 0.750     | 0.485       | 1.071       |
| Post Progression Resource Use: Inpatient stay            | 0.170     | 0.110       | 0.243       |
| Post Progression Resource Use: Blood transfusion         | 0.330     | 0.214       | 0.471       |
| End of life HCRU: Palliative care (per day)              | 37.000    | 35.435      | 38.598      |
| Utility: Pre-progression (up to 60 months)               | 0.851     | 0.506       | 0.997       |
| Utility: Pre-progression, cured (beyond 60 months)       | 0.851     | 0.506       | 0.997       |
| Utility: Post-progression                                | 0.742     | 0.406       | 0.962       |
| Proportion retreated with brexu-cel                      | 0.074     | 0.058       | 0.091       |
| Proportion retreated with Conditioning chemotherapy      | 0.074     | 0.058       | 0.091       |
| Bridging Therapy   | 0.368     | 0.314       | 0.424       |
| Caregiver hours: PFS – Non-cured                         | 8.000     | 5.177       | 11.427      |
| Caregiver hours: PD                                      | 28.000    | 18.120      | 39.995      |
| Travel: No. of visits PFS – Non-cured                    | 0.500     | 0.304       | 0.696       |
| Travel: No. of visits PD                                 | 0.750     | 0.456       | 1.044       |
| brexu-cel AE incidence: Cytokine release syndrome (CRS)  | 0.618     | 0.499       | 0.729       |
| brexu-cel AE incidence: Pyrexia                          | 0.132     | 0.060       | 0.227       |
| brexu-cel AE incidence: Anaemia                          | 0.515     | 0.396       | 0.633       |
| brexu-cel AE incidence: Platelet Count decreased         | 0.382     | 0.271       | 0.501       |
| brexu-cel AE incidence: Hypotension                      | 0.221     | 0.130       | 0.326       |
| brexu-cel AE incidence: Neutrophil count decreased       | 0.529     | 0.410       | 0.647       |
| brexu-cel AE incidence: White blood cell count decreased | 0.412     | 0.298       | 0.531       |
| brexu-cel AE incidence: Hypoxia                          | 0.206     | 0.119       | 0.310       |
| brexu-cel AE incidence: Hypophosphataemia                | 0.221     | 0.130       | 0.326       |
| brexu-cel AE incidence: Neutropenia                      | 0.338     | 0.231       | 0.455       |
| brexu-cel AE incidence: Hyponatraemia                    | 0.103     | 0.043       | 0.185       |



| Parameter  | Base case | Lower limit | Upper limit |
|--|-----------|-------------|-------------|
| brexu-cel AE incidence: Alanine aminotransferase increased   | 0.088     | 0.033       | 0.166       |
| brexu-cel AE incidence: Encephalopathy                       | 0.176     | 0.096       | 0.276       |
| brexu-cel AE incidence: Hypokalaemia                         | 0.074     | 0.014       | 0.177       |
| brexu-cel AE incidence: Hypocalcaemia                        | 0.059     | 0.011       | 0.142       |
| brexu-cel AE incidence: Thrombocytopenia                     | 0.162     | 0.084       | 0.258       |
| brexu-cel AE incidence: Aspartate aminotransferase increased | 0.103     | 0.043       | 0.185       |
| brexu-cel AE incidence: Confusional state                    | 0.118     | 0.053       | 0.204       |
| brexu-cel AE incidence: Hypertension                         | 0.132     | 0.063       | 0.223       |
| brexu-cel AE incidence: Acute Kidney Injury                  | 0.074     | 0.024       | 0.146       |
| brexu-cel AE incidence: Leukopenia                           | 0.147     | 0.074       | 0.240       |
| brexu-cel AE incidence: Lymphocyte count decreased           | 0.088     | 0.033       | 0.166       |
| brexu-cel AE incidence: Pneumonia                            | 0.147     | 0.076       | 0.236       |
| brexu-cel AE incidence: Respiratory Failure                  | 0.059     | 0.016       | 0.126       |
| brexu-cel AE incidence: Sepsis                               | 0.059     | 0.016       | 0.126       |
| brexu-cel AE incidence: Febrile Neutropenia                  | 0.074     | 0.028       | 0.138       |
| brexu-cel AE incidence: Lymphopenia                          | 0.059     | 0.016       | 0.126       |
| brexu-cel AE incidence: Hypogammaglobunemia                  | 0.206     | 0.153       | 0.264       |
| Disutility Cytokine release syndrome (CRS)                   | 0.760     | 0.408       | 0.974       |
| Disutility Pyrexia   | 0.110     | 0.071       | 0.157       |
| Disutility Anaemia   | 0.120     | 0.077       | 0.171       |
| Disutility Platelet Count decreased                          | 0.110     | 0.071       | 0.157       |
| Disutility Hypotension                                       | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Neutrophil count decreased                        | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility White blood cell count decreased                  | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Hypoxia   | 0.110     | 0.071       | 0.157       |
| Disutility Hypophosphataemia                                 | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Neutropenia                                       | 0.090     | 0.058       | 0.128       |
| Disutility Hyponatraemia                                     | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Alanine aminotransferase increased                | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Encephalopathy                                    | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Hypokalaemia                                      | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Hypocalcaemia                                     | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Thrombocytopenia                                  | 0.110     | 0.071       | 0.157       |
| Disutility Aspartate aminotransferase increased              | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Confusional state                                 | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Hypertension                                      | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Acute Kidney Injury                               | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Leukopenia  | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Lymphocyte count decreased                        | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Pneumonia   | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Respiratory Failure                               | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Sepsis  | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Disutility Febrile Neutropenia                               | 0.090     | 0.058       | 0.128       |

| Parameter                                     | Base case | Lower limit | Upper limit |
|---|-----------|-------------|-------------|
| Disutility Lymphopenia                        | 0.150     | 0.096       | 0.213       |
| Duration Cytokine release syndrome (CRS)      | 11.000    | 7.119       | 15.712      |
| Duration Pyrexia                              | 2.000     | 1.294       | 2.857       |
| Duration Anaemia                              | 14.000    | 9.060       | 19.998      |
| Duration Platelet Count decreased             | 50.000    | 32.357      | 71.420      |
| Duration Hypotension                          | 5.000     | 3.236       | 7.142       |
| Duration Neutrophil count decreased           | 17.000    | 11.002      | 24.283      |
| Duration White blood cell count decreased     | 40.000    | 25.886      | 57.136      |
| Duration Hypoxia                              | 2.000     | 1.294       | 2.857       |
| Duration Hypophosphataemia                    | 16.000    | 10.354      | 22.854      |
| Duration Neutropenia                          | 47.000    | 30.416      | 67.135      |
| Duration Hyponatraemia                        | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Alanine aminotransferase increased   | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Encephalopathy                       | 12.000    | 7.766       | 17.141      |
| Duration Hypokalaemia                         | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Hypocalcaemia                        | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Thrombocytopenia                     | 63.000    | 40.770      | 89.989      |
| Duration Aspartate aminotransferase increased | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Confusional state                    | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Hypertension                         | 5.000     | 3.236       | 7.142       |
| Duration Acute Kidney Injury                  | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Leukopenia                           | 21.000    | 13.590      | 29.996      |
| Duration Lymphocyte count decreased           | 64.000    | 41.417      | 91.418      |
| Duration Pneumonia                            | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Respiratory Failure                  | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Sepsis                               | 7.000     | 4.530       | 9.999       |
| Duration Febrile Neutropenia                  | 47.000    | 30.416      | 67.135      |
| Duration Lymphopenia                          | 21.000    | 13.590      | 29.996      |

## BIJLAGE 2: parameters PSA

| Parameter  | Mean   | Distribution | SE    |
|--|--------|--------------|-------|
| Pre-Progression Resource Use: Full blood count           | 0.500  | Gamma        | 0.100 |
| Pre-Progression Resource Use: CT scan                    | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Pre-Progression Resource Use: PET scan                   | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Pre-Progression Resource Use: Lactate dehydrogenase      | 0.330  | Gamma        | 0.066 |
| Pre-Progression Resource Use: Lymphocyte counts          | 0.500  | Gamma        | 0.100 |
| Pre-Progression Resource Use: Bone Marrow Exam           | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Pre-Progression Resource Use: Office visit               | 0.500  | Gamma        | 0.100 |
| Pre-Progression Resource Use: Inpatient stay             | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Pre-Progression Resource Use: Biopsy                     | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Pre-Progression Resource Use: Blood transfusion          | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Pre-Progression Cured: Resource Use: Office visit        | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Post Progression Resource Use: Full blood count          | 0.750  | Gamma        | 0.150 |
| Post Progression Resource Use: CT scan                   | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Post Progression Resource Use: PET scan                  | 0.080  | Gamma        | 0.016 |
| Post Progression Resource Use: Lactate dehydrogenase     | 0.420  | Gamma        | 0.084 |
| Post Progression Resource Use: Lymphocyte counts         | 0.750  | Gamma        | 0.150 |
| Post Progression Resource Use: Platelet infusion         | 0.170  | Gamma        | 0.034 |
| Post Progression Resource Use: Office visit              | 0.750  | Gamma        | 0.150 |
| Post Progression Resource Use: Inpatient stay            | 0.170  | Gamma        | 0.034 |
| Post Progression Resource Use: Blood transfusion         | 0.330  | Gamma        | 0.066 |
| End of life HCRU: Palliative care (per day)              | 37.000 | Gamma        | 0.807 |
| Utility: Pre-progression (up to 60 months)               | 0.851  | Beta         | 0.134 |
| Utility: Pre-progression, cured (beyond 60 months)       | 0.851  | Beta         | 0.134 |
| Utility: Post-progression                                | 0.742  | Beta         | 0.148 |
| Proportion retreated with brexu-cel                      | 0.074  | Beta         | 0.008 |
| Proportion retreated with Conditioning chemotherapy      | 0.074  | Beta         | 0.008 |
| Bridging Therapy   | 0.368  | Beta         | 0.028 |
| Caregiver hours in PFS - Non cured                       | 8.000  | Gamma        | 1.600 |
| Caregiver hours: PD                                      | 28.000 | Gamma        | 5.600 |
| Travel: No. of visits PFS - Non cured                    | 0.500  | Gamma        | 0.100 |
| Travel: No. of visits PD                                 | 0.750  | Gamma        | 0.150 |
| brexu-cel AE incidence: Cytokine release syndrome (CRS)  | 0.618  | Beta         | 0.059 |
| brexu-cel AE incidence: Pyrexia                          | 0.132  | Beta         | 0.043 |
| brexu-cel AE incidence: Anaemia                          | 0.515  | Beta         | 0.061 |
| brexu-cel AE incidence: Platelet Count decreased         | 0.382  | Beta         | 0.059 |
| brexu-cel AE incidence: Hypotension                      | 0.221  | Beta         | 0.050 |
| brexu-cel AE incidence: Neutrophil count decreased       | 0.529  | Beta         | 0.061 |
| brexu-cel AE incidence: White blood cell count decreased | 0.412  | Beta         | 0.060 |
| brexu-cel AE incidence: Hypoxia                          | 0.206  | Beta         | 0.049 |
| brexu-cel AE incidence: Hypophosphataemia                | 0.221  | Beta         | 0.050 |
| brexu-cel AE incidence: Neutropenia                      | 0.338  | Beta         | 0.057 |
| brexu-cel AE incidence: Hyponatraemia                    | 0.103  | Beta         | 0.037 |

| Parameter  | Mean  | Distribution | SE    |
|--|-------|--------------|-------|
| brexu-cel AE incidence: Alanine aminotransferase increased   | 0.088 | Beta         | 0.034 |
| brexu-cel AE incidence: Encephalopathy                       | 0.176 | Beta         | 0.046 |
| brexu-cel AE incidence: Hypokalaemia                         | 0.074 | Beta         | 0.043 |
| brexu-cel AE incidence: Hypocalcaemia                        | 0.059 | Beta         | 0.034 |
| brexu-cel AE incidence: Thrombocytopenia                     | 0.162 | Beta         | 0.045 |
| brexu-cel AE incidence: Aspartate aminotransferase increased | 0.103 | Beta         | 0.037 |
| brexu-cel AE incidence: Confusional state                    | 0.118 | Beta         | 0.039 |
| brexu-cel AE incidence: Hypertension                         | 0.132 | Beta         | 0.041 |
| brexu-cel AE incidence: Acute Kidney Injury                  | 0.074 | Beta         | 0.032 |
| brexu-cel AE incidence: Leukopenia                           | 0.147 | Beta         | 0.043 |
| brexu-cel AE incidence: Lymphocyte count decreased           | 0.088 | Beta         | 0.034 |
| brexu-cel AE incidence: Pneumonia                            | 0.147 | Beta         | 0.041 |
| brexu-cel AE incidence: Respiratory Failure                  | 0.059 | Beta         | 0.029 |
| brexu-cel AE incidence: Sepsis                               | 0.059 | Beta         | 0.029 |
| brexu-cel AE incidence: Febrile Neutropenia                  | 0.074 | Beta         | 0.029 |
| brexu-cel AE incidence: Lymphopenia                          | 0.059 | Beta         | 0.029 |
| brexu-cel AE incidence: Hypogammaglobunemia                  | 0.206 | Beta         | 0.029 |
| Disutility Cytokine release syndrome (CRS)                   | 0.760 | Beta         | 0.152 |
| Disutility Pyrexia   | 0.110 | Beta         | 0.022 |
| Disutility Anaemia   | 0.120 | Beta         | 0.024 |
| Disutility Platelet Count decreased                          | 0.110 | Beta         | 0.022 |
| Disutility Hypotension                                       | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Neutrophil count decreased                        | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility White blood cell count decreased                  | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Hypoxia   | 0.110 | Beta         | 0.022 |
| Disutility Hypophosphataemia                                 | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Neutropenia                                       | 0.090 | Beta         | 0.018 |
| Disutility Hyponatraemia                                     | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Alanine aminotransferase increased                | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Encephalopathy                                    | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Hypokalaemia                                      | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Hypocalcaemia                                     | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Thrombocytopenia                                  | 0.110 | Beta         | 0.022 |
| Disutility Aspartate aminotransferase increased              | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Confusional state                                 | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Hypertension                                      | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Acute Kidney Injury                               | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Leukopenia  | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Lymphocyte count decreased                        | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Pneumonia   | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Respiratory Failure                               | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Sepsis  | 0.150 | Beta         | 0.030 |
| Disutility Febrile Neutropenia                               | 0.090 | Beta         | 0.018 |

| <b>Parameter</b>                              | <b>Mean</b> | <b>Distribution</b> | <b>SE</b> |
|---|-------------|---------------------|-----------|
| Disutility Lymphopenia                        | 0.150       | Beta                | 0.030     |
| Duration Cytokine release syndrome (CRS)      | 11.000      | Gamma               | 2.200     |
| Duration Pyrexia                              | 2.000       | Gamma               | 0.400     |
| Duration Anaemia                              | 14.000      | Gamma               | 2.800     |
| Duration Platelet Count decreased             | 50.000      | Gamma               | 10.000    |
| Duration Hypotension                          | 5.000       | Gamma               | 1.000     |
| Duration Neutrophil count decreased           | 17.000      | Gamma               | 3.400     |
| Duration White blood cell count decreased     | 40.000      | Gamma               | 8.000     |
| Duration Hypoxia                              | 2.000       | Gamma               | 0.400     |
| Duration Hypophosphataemia                    | 16.000      | Gamma               | 3.200     |
| Duration Neutropenia                          | 47.000      | Gamma               | 9.400     |
| Duration Hyponatraemia                        | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Alanine aminotransferase increased   | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Encephalopathy                       | 12.000      | Gamma               | 2.400     |
| Duration Hypokalaemia                         | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Hypocalcaemia                        | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Thrombocytopenia                     | 63.000      | Gamma               | 12.600    |
| Duration Aspartate aminotransferase increased | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Confusional state                    | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Hypertension                         | 5.000       | Gamma               | 1.000     |
| Duration Acute Kidney Injury                  | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Leukopenia                           | 21.000      | Gamma               | 4.200     |
| Duration Lymphocyte count decreased           | 64.000      | Gamma               | 12.800    |
| Duration Pneumonia                            | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Respiratory Failure                  | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Sepsis                               | 7.000       | Gamma               | 1.400     |
| Duration Febrile Neutropenia                  | 47.000      | Gamma               | 9.400     |
| Duration Lymphopenia                          | 21.000      | Gamma               | 4.200     |